

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Cenrifki 60 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 60 mg tolebrutiniba.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tableta sadrži 140 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

Narančasta tableta u obliku kapljice, duljine 12,7 mm, s utisnutom oznakom „60“ na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Cenrifki je indiciran za liječenje odraslih bolesnika sa sekundarno progresivnom multiplom sklerozom (SPMS) bez relapsa u zadnje 2 godine (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju multiple skleroze.

Doziranje

Preporučena doza iznosi 60 mg peroralno jedanput na dan uz obrok. Prije i tijekom liječenja potrebno je pratiti jetrenu funkciju (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Prilagodba doze kod povišenih vrijednosti aminotransferaza

U Tablici 1 sažeto su prikazane preporuke za prilagodbu doze i praćenje bolesnika u kojih tijekom liječenja dođe do porasta vrijednosti transaminaza (vidjeti dio 4.4).

Tablica 1: Prilagodba terapije i praćenje kod povišenih vrijednosti transaminaza

Odstupanja laboratorijskih vrijednosti	Prilagodba terapije
<ul style="list-style-type: none"> • ALT[†] ili AST[†] > 3 x i ≤ 5 x GGN[†] uz kliničke simptome[‡] ILI istodobni ukupni bilirubin > 2 x GGN 	<ul style="list-style-type: none"> • Privremeno prekinuti liječenje. • Ponavljati laboratorijske pretrage svaka 2 - 3 dana dok se ALT ili AST ne počnu smanjivati, a zatim ih kontrolirati jednom tjedno dok ne budu < 1,5 x GGN. • Istražiti vjerojatne uzroke.
<ul style="list-style-type: none"> • ALT ili AST > 5 x GGN 	<p>Ako se utvrdi neki drugi uzrok osim oštećenja jetre uzrokovanog lijekom (engl. <i>drug-induced liver injury</i>, DILI), može se razmotriti ponovno uvođenje liječenja kad ALT ili AST padnu ispod 1,5 x GGN. Ako nakon ponovnog uvođenja liječenja ALT ili AST ponovno porastu iznad 3 x GGN, potrebno je trajno prekinuti liječenje.</p> <p>Ako se kao jedini mogući uzrok utvrdi DILI:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Potrebno je trajno prekinuti liječenje ako je kao početni događaj zabilježeno bilo što od sljedećega: <ul style="list-style-type: none"> ○ ALT ili AST veći od 8 x GGN ○ ALT ili AST veći od 5 x GGN dulje od 2 tjedna ○ ALT ili AST veći od 3 x GGN i ukupni bilirubin veći od 2 x GGN • Ako navedeni kriteriji nisu ispunjeni, liječenje treba nastaviti kako je klinički indicirano.

[†] ALT = alanin aminotransferaza; AST = aspartat aminotransferaza; GGN = gornja granica normale

[‡] Umor, mučnina, povraćanje, bol ili osjetljivost u abdomenu, vrućica, osip, anoreksija, žutica i/ili eozinofilija

Propuštena doza

Ako bolesnik propusti uzeti dozu u predviđeno vrijeme, treba je uzeti što prije istoga dana. Ne smije sutradan uzeti dvostruku dozu kako bi nadoknadio propuštenu dozu.

Posebne populacije

Starije osobe

Prema opisnim statističkim podacima o opaženim farmakokinetičkim koncentracijama, nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje jetrene funkcije

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij A), ali se u tih bolesnika liječenje mora uvesti uz oprez. Tolebrutinib je kontraindiciran u bolesnika s umjerenim (Child-Pugh stadij B) do teškim (Child-Pugh stadij C) oštećenjem jetrene funkcije te u bolesnika s početnim serumskim vrijednostima ALT-a ili AST-a većima od 1,5 x GGN, vrijednošću alkalne fosfataze većom od 2 x GGN (osim ako se može objasniti stabilnim kroničnim poremećajem jetre) ili ukupnim bilirubinom većim od 1,5 x GGN (osim ako je uzrok Gilbertov sindrom ili poremećaj nezvan uz jetru) (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2).

Oštećenje bubrežne funkcije

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije. Budući da su podaci o primjeni u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 30 ml/min) vrlo ograničeni, takve bolesnike treba liječiti tolebrutinibom samo ako korist nadmašuje rizik i tada ih treba pažljivo pratiti zbog moguće pojave znakova toksičnosti. Nema podataka o primjeni u bolesnika na dijalizi (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Cenrifki u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Ovaj je lijek namijenjen za peroralnu primjenu. Cenrifki se mora uzimati uz obrok, po mogućnosti svaki dan u isto vrijeme. Tablete treba progutati cijele, s vodom (vidjeti dio 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Bolesnici s umjerenim do teškim oštećenjem jetrene funkcije. Bolesnici s početnim serumskim vrijednostima ALT-a ili AST-a većima od 1,5 x GGN, vrijednošću alkalne fosfataze većom od 2 x GGN (osim ako se može objasniti stabilnim kroničnim poremećajem jetre) ili ukupnim bilirubinom većim od 1,5 x GGN (osim ako je uzrok Gilbertov sindrom ili poremećaj nezvan uz jetru) (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.2).

Bolesnici s teškom imunodeficijencijom (npr. sindrom stečene imunodeficijencije [AIDS]), bolešću koštane srži ili teškim, nekontroliranim aktivnim infekcijama (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Oštećenje jetre uzrokovano lijekovima (DILI)

U bolesnika koji su u kliničkim ispitivanjima primali inhibitore Brutonove tirozin kinaze (BTK), uključujući tolebrutinib, prijavljen je klinički značajni DILI, uključujući akutno zatajenje jetre koje je dovelo do transplantacije i/ili smrti (vidjeti dio 4.8). Bolesnici s postojećom bolešću jetre i bolesnici koji uzimaju druge hepatotoksične lijekove te biljne pripravke ili dodatke prehrani mogu imati povećan rizik od razvoja DILI-ja tijekom liječenja tolebrutinibom. Istodobnu primjenu tolebrutiniba s drugim hepatotoksičnim lijekovima, osobito tijekom prvih 12 tjedana primjene, treba provoditi uz oprez, a po mogućnosti treba razmotriti i alternative tim lijekovima. Tijekom liječenja tolebrutinibom treba izbjegavati uzimanje biljnih pripravaka ili dodataka prehrani koji bi mogli biti hepatotoksični. Tolebrutinib je kontraindiciran u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 4.3).

Sigurnosne mjere koje treba poduzeti kako bi se smanjio rizik od teškog oštećenja jetre

Tolebrutinib se ne smije uvesti bolesnicima s postojećom akutnom ili kroničnom bolešću jetre ni onima s početnim serumskim vrijednostima ALT-a ili AST-a većima od 1,5 x GGN, vrijednošću alkalne fosfataze većom od 2 x GGN (osim ako se može objasniti stabilnim kroničnim poremećajem jetre) ili ukupnim bilirubinom većim od 1,5 x GGN (osim ako je uzrok Gilbertov sindrom ili poremećaj nezvan uz jetru).

Da bi se smanjio rizik od značajnog ili nepovratnog DILI-ja, potrebno je provesti krvne pretrage za određivanje vrijednosti ALT-a, AST-a, alkalne fosfataze i bilirubina prije početka liječenja, a zatim jednom tjedno tijekom prvih 12 tjedana odnosno jednom mjesečno od 4. do 12. mjeseca nakon početka liječenja. Između 12. i 24. mjeseca te vrijednosti treba kontrolirati svakih 6 mjeseci. Nakon toga se prema potrebi može provoditi periodično praćenje. U slučaju privremenog prekida liječenja zbog povišenih vrijednosti transaminaza ili pauze u liječenju u trajanju od godinu ili više dana potrebno je ponovno uvesti tjedno praćenje. Praćenje serumskih vrijednosti transaminaza i bilirubina tijekom liječenja osobito je važno provoditi u bolesnika kod kojih se razviju simptomi koji upućuju na disfunkciju jetre, kao što su umor, mučnina, povraćanje, bol ili osjetljivost u gornjem desnom kvadrantu abdomena, vrućica, osip, anoreksija ili žutica i/ili eozinofilija. Potrebno je razmotriti dodatno praćenje kada se Cenrifki primjenjuje istodobno s drugim potencijalno hepatotoksičnim lijekovima. Ako se sumnja da je DILI izazvan tolebrutinibom, treba trajno prekinuti liječenje. Ako oštećenje jetre izazvano tolebrutinibom nije izgledno jer je utvrđen drugi vjerojatan uzrok, može se razmotriti nastavak liječenja kada ALT ili AST padnu ispod 1,5 x GGN. Ako se ne utvrdi nijedan drugi mogući uzrok DILI-ja, liječenje treba privremeno ili trajno prekinuti (vidjeti dio 4.2).

Zdravstveni radnici moraju se upoznati s edukacijskim materijalima izrađenima za upravljanje rizikom od DILI-ja, uključujući praćenje jetrene funkcije. Liječnici koji propisuju lijek moraju svakom bolesniku/njegovatelju dati vodič za bolesnika i upozoriti ih na važnost pridržavanja rasporeda laboratorijskog praćenja, upoznati ih sa znakovima i simptomima DILI-ja te im reći što učiniti u slučaju pojave znakova DILI-ja. Liječnici koji propisuju lijek također moraju reći bolesnicima da se u pakiranju lijeka nalazi kartica za bolesnika i da tijekom liječenja tu karticu uvijek moraju nositi sa sobom kako bi je mogli pokazati svim zdravstvenim radnicima koji budu uključeni u njihovu skrb.

Infekcije

Tolebrutinib može bolesnike učiniti podložnijima infekcijama. Bolesnici s aktivnim akutnim ili kroničnim infekcijama, uključujući oportunističke infekcije, ne smiju započeti liječenje dok se infekcija(e) ne razriješi(e). Bolesnike treba pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma infekcije, odmah ocijeniti te im uvesti odgovarajuće liječenje. Ako se kod bolesnika razvije bilo koja ozbiljna infekcija, treba razmotriti privremeni prekid liječenja tolebrutinibom te ponovno ocijeniti koristi i rizik prije njegova ponovnog uvođenja. Tolebrutinib je kontraindiciran u bolesnika s teškom imunodeficijencijom, bolešću koštane srži ili teškim, nekontroliranim aktivnim infekcijama (vidjeti dio 4.3).

Istodobna primjena s imunosupresivima

Sigurnost istodobne primjene imunosupresiva s tolebrutinibom nije se ispitivala. Međutim, opažene su više stope infekcije kad se tolebrutinib primjenjivao istodobno s imunosupresivima, uključujući kortikosteroide. Potreban je oprez kod primjene drugih imunosupresiva istodobno s tolebrutinibom. Nema pouzdanih podataka o tome je li istodobna primjena steroida za simptomatsko liječenje relapsa bila povezana s povećanim rizikom od infekcija (vidjeti dio 4.5).

Imunizacija

Sigurnost imunizacije živim atenuiranim ili živim cjepivima nakon liječenja tolebrutinibom nije se ispitivala. Međutim, primjena živih atenuiranih ili živih cjepiva može sa sobom nositi rizik od infekcija i stoga se mora izbjegavati. Ako se živa atenuirana ili živa cjepiva moraju primijeniti, to treba učiniti najmanje 2 mjeseca prije početka liječenja tolebrutinibom. Zbog svog mehanizma djelovanja na funkciju B-stanica, tolebrutinib može utjecati na imunski odgovor na neživa cjepiva. Kad je to moguće, sva neživa cjepiva predviđena za pojedinu dob treba primijeniti prema aktualnim smjernicama za imunizaciju prije početka liječenja tolebrutinibom (vidjeti dio 4.5).

Krvarenja

U bolesnika liječenih tolebrutinibom prijavljeni su događaji krvarenja (vidjeti dio 4.8). Najčešće prijavljeni događaji krvarenja bile su mukokutane manifestacije, uključujući petehije, kontuzije, povećanu sklonost nastanku modrica i obilno menstrualno krvarenje. Većina je slučajeva bila blaga. Nijedan događaj krvarenja nije bio povezan s trombocitopenijom. Bolesnike treba pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma krvarenja, uključujući petehije, modrice i neuobičajeno krvarenje. Potreban je oprez u bolesnika s poremećajima krvarenja, potvrđenom disfunkcijom trombocita ili brojem trombocita manjim od 150 000/ μ l te onih koji tolebrutinib primjenjuju istodobno s antikoagulantima, antitrombocitnim i drugim lijekovima koji mogu povećati rizik od krvarenja (vidjeti dio 4.5). Ako se istodobna primjena ne može izbjeći, treba povećati učestalost praćenja zbog moguće pojave znakova i simptoma krvarenja. Pri planiranju kirurških zahvata potrebno je odvagati koristi i rizike privremenog prekida primjene tolebrutiniba 3 do 7 dana prije i nakon zahvata, uzimajući u obzir prirodu kirurškog zahvata i rizik od krvarenja. Ovisno o težini krvarenja, potrebno je privremeno ili trajno prekinuti liječenje tolebrutinibom i uvesti odgovarajuće simptomatsko liječenje.

Zloćudne bolesti

Prema iskustvu iz kliničkih ispitivanja, čini se da ne postoji povećan rizik od razvoja zloćudnih bolesti kod liječenja tolebrutinibom. Međutim, u onkoloških bolesnika liječenih inhibitorima BTK-a prijavljen je razvoj dodatne primarne zloćudne bolesti, najčešće nemelanomskog raka kože.

Fibrilacija/undulacija atrijska

U bolesnika liječenih tolebrutinibom prijavljena je fibrilacija/undulacija atrijska. Bolesnici koji u anamnezi imaju srčane aritmije, osobito fibrilaciju/undulaciju atrijsku, kao i oni s faktorima rizika za razvoj fibrilacije atrijske (kao što su zatajenje srca ili hipertenzija) mogli bi biti izloženi povećanom riziku. Potrebno je pratiti bolesnike zbog moguće pojave znakova i simptoma fibrilacije/undulacije atrijske, uključujući palpitanje, omaglicu, nedostatak zraka ili nelagodu u prsištu, te po potrebi uvesti odgovarajuće liječenje.

Suicidalne misli i suicidalno ponašanje

Nije utvrđena uzročno-posljedična povezanost između liječenja tolebrutinibom i povećanog rizika od suicidalnih misli i suicidalnog ponašanja, ali su u bolesnika koji su primali tolebrutinib prijavljeni slučajevi suicidalnih misli i ponašanja. Bolesnicima i njegovateljima treba napomenuti da pripaze na neuobičajene promjene raspoloženja ili ponašanja ili pojavu suicidalnih misli, ponašanja ili razmišljanja o samoozljeđivanju te ih uputiti da takve simptome odmah prijave zdravstvenim radnicima.

Interakcije s umjerenim ili snažnim inhibitorima CYP2C8

Očekuje se da bi primjena lijekova koji inhibiraju aktivnost CYP2C8 dovela do porasta koncentracija tolebrutiniba i smanjenja koncentracija aktivnog metabolita M2. Iz predostrožnosti treba izbjegavati istodobnu primjenu umjerenih ili snažnih inhibitora CYP2C8 s tolebrutinibom (vidjeti dio 4.5).

Interakcije s umjerenim ili snažnim induktorima CYP3A/2C8

Istodobnu primjenu tolebrutiniba s umjerenim ili snažnim induktorima CYP3A/2C8 treba izbjegavati. Ako se umjeren ili snažan induktor CYP3A/2C8 mora primjenjivati kratkoročno (< 2 tjedna), liječenje tolebrutinibom može se nastaviti, ali njegovi učinci mogu biti smanjeni tijekom tog razdoblja (vidjeti dio 4.5).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Laktoza

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Tolebrutinib se metabolizira pretežito putem CYP2C8, a u manjoj mjeri i putem CYP3A4. Aktivni metabolit M2 nastaje iz tolebrutiniba isključivo putem CYP2C8, a pretežno se metabolizira putem CYP3A4/5 te u manjoj mjeri putem CYP2D6.

Snažni ili umjereni inhibitori CYP2C8

Istodobna primjena snažnog inhibitora CYP2C8 (gemfibrozila u dozi od 600 mg dvaput na dan) povećala je AUC i C_{max} tolebrutiniba 8,4 puta odnosno 5,4 puta, dok su se AUC i C_{max} metabolita M2 smanjili 25 puta odnosno 50 puta u odnosu na jednokratnu primjenu tolebrutiniba nakon obroka. Klinički značaj ove interakcije nije jasan. Iz predostrožnosti treba izbjegavati istodobnu primjenu snažnih inhibitora CYP2C8 (npr. gemfibrozila) ili umjerenih inhibitora CYP2C8 (npr. deferasiroksa, letermovira, selperkatiniba) s tolebrutinibom (vidjeti dio 4.4). U slučaju poznatog statusa slabog

metabolizatora CYP2C8 kod bolesnika, potreban je oprez zbog mogućih promjena u izloženosti tolebrutinibu i metabolitu M2.

Snažni ili umjereni induktori CYP3A/2C8

Istodobna primjena snažnog induktora CYP3A/2C8 (rifampicina u dozi od 600 mg jedanput na dan) smanjila je i AUC i C_{max} tolebrutiniba 6,2 puta, dok su se AUC i C_{max} metabolita M2 u zdravih ispitanika smanjili 2,4 puta odnosno 1,9 puta. Efavirenz, koji je umjeren induktor CYP3A/2C8, također može smanjiti izloženost tolebrutinibu i metabolitu M2. Istodobnu primjenu tolebrutiniba sa snažnim induktorima CYP3A/2C8 (npr. karbamazepinom, fenitoinom, rifampicinom, gospinom travom) ili umjerenim induktorima CYP3A/2C8 (npr. bosentanom, efavirenzom, etravirinom, nafcilinom) treba izbjegavati. Ako se umjeren ili snažan induktor enzima CYP3A/2C8 mora primjenjivati kratkoročno (< 2 tjedna), liječenje tolebrutinibom može se nastaviti (vidjeti dio 4.4).

Imunosupresivi

Potreban je oprez pri primjeni drugih imunosupresiva (npr. kortikosteroida za kroničnu primjenu, ne-bioloških i bioloških antireumatskih lijekova koji modificiraju tijek bolesti [engl. *disease-modifying antirheumatic drugs*, DMARD], mofetilmikofenolata, ciklofosfamida, azatioprina) istodobno s tolebrutinibom (vidjeti dio 4.4).

Imunizacija

Sigurnost imunizacije živim atenuiranim ili živim cjepivima (npr. cjepivom protiv virusa *varicella zoster*, peroralnim cjepivom protiv poliomijelitisa, cjepivima protiv gripe za nazalnu primjenu) nakon liječenja tolebrutinibom nije se ispitivala, no mora se izbjegavati zbog mogućeg rizika od infekcija. Djelotvornost neživih cjepiva može biti smanjena tijekom liječenja tolebrutinibom (vidjeti dio 4.4).

Antitrombocitni lijekovi ili antikoagulansi

Potreban je oprez kad se tolebrutinib primjenjuje istodobno s antikoagulansima (npr. varfarinom, heparinom, apiksabanom, rivaroksabanom, edoksabanom) ili antitrombocitnim lijekovima (npr. klopidogrelom, tikagrelorom, prasugrelom) zbog rizika od događaja krvarenja. Ako se istodobna primjena ne može izbjeći, treba povećati učestalost praćenja zbog moguće pojave znakova i simptoma krvarenja (vidjeti dio 4.4).

Supstrati prijenosnika

Tolebrutinib je pokazao potencijal za inhibiciju prijenosnika P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 i MATE1 *in vitro*. Budući da postoji rizik od interakcija lijekova, potreban je oprez kad se tolebrutinib primjenjuje istodobno s osjetljivim supstratima prijenosnika P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 i MATE1 koji imaju uzak terapijski raspon (npr. digoksinom, ciklosporinom, takrolimusom).

Snažni inhibitori CYP3A

Nisu zabilježene klinički značajne razlike u farmakokinetici tolebrutiniba pri istodobnoj primjeni sa snažnim inhibitorom CYP3A (itrakonazolom u dozi od 200 mg na dan). Istodobna primjena 60 mg tolebrutiniba nakon obroka i itrakonazola (200 mg jedanput na dan tijekom 4 dana) povećala je i AUC i C_{max} tolebrutiniba 1,88 puta te AUC i C_{max} metabolita M2 1,78 puta. Nije potrebno prilagođavati dozu tolebrutiniba tijekom istodobne primjene sa snažnim inhibitorima CYP3A.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Dostupni su ograničeni podaci o primjeni tolebrutiniba u trudnica. Tolebrutinib i/ili njegovi metaboliti prošli su kroz posteljicu u kunića. Ispitivanja tolebrutiniba na životinjama ne ukazuju na reproduktivnu toksičnost. Međutim, nema dovoljno podataka o učinku aktivnog metabolita M2 na embriofetalni razvoj, pa se rizik za nerođeno dijete ne može isključiti (vidjeti dio 5.3). Cenrifki se ne preporučuje za primjenu u trudnica ni žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Nema dovoljno podataka o izlučivanju tolebrutiniba ili njegovih metabolita u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenčad na majčinu mlijeku/dojenčad. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Učinci lijeka Cenrifki na plodnost u ljudi nisu poznati. Ispitivanja tolebrutiniba i njegova metabolita M2 na životinjama nisu pokazala štetne učinke na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Cenrifki ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave su COVID-19 (25,5%) i infekcije gornjih dišnih putova (16,9%) (vidjeti dio 4.4). Najčešća ozbiljna nuspojava je pneumonija uzrokovana bolešću COVID-19 (1,1%).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave prijavljene kod primjene tolebrutiniba u kliničkim ispitivanjima navedene su u Tablici 2 u nastavku. Nuspojave su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i kategorijama učestalosti. Kategorije učestalosti definirane su na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake kategorije učestalosti nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 2: Nuspojave

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često
Infekcije i infestacije	COVID-19 ¹ infekcije gornjih dišnih putova ¹	gripa infekcije donjih dišnih putova i pluća ¹
Krvožilni poremećaji		povećana sklonost nastanku modrica ² petehije kontuzija
Poremećaji probavnog sustava		bol u abdomenu ¹
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki		obilno menstrualno krvarenje ²
Pretrage		povišene vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT) ³

¹ Uključuje više preporučenih pojмова.

² Objedinjeni podaci iz kliničkih ispitivanja EFC16645 (HERCULES), EFC16033 (GEMINI I) i EFC16034 (GEMINI II)

³ ALT više od 3 puta iznad GGN-a.

Opis odabranih nuspojava

Oštećenje jetre uzrokovano lijekovima (DILI)

U pivotalnom ispitivanju EFC16645 (HERCULES) vrijednosti ALT-a više od 3 puta iznad gornje granice normale (GGN) zabilježene su u 4,0% bolesnika liječenih tolebrutinibom i 1,6% bolesnika koji su primali placebo. Među 754 bolesnika liječena tolebrutinibom njih 0,5% imalo je vrijednosti ALT-a više od 20 x GGN, a 0,3% vrijednosti ALT-a više od 3 x GGN istodobno uz vrijednost bilirubina više od 2 x GGN. Svi su ti slučajevi zabilježeni unutar tri mjeseca od početka liječenja tolebrutinibom i ni kod jednog nije utvrđen nijedan drugi mogući uzrok DILI-ja. Kod većine su se bolesnika vrijednosti jetrenih enzima spontano normalizirale bez ikakvih posljedica nakon trajnog prekida liječenja tolebrutinibom. U jednog se bolesnika razvilo zatajenje jetre koje je zahtijevalo transplantaciju i on je preminuo zbog komplikacija nakon transplantacije (vidjeti dio 4.4).

Infekcije

U pivotalnom ispitivanju EFC16645 (HERCULES) infekcije su se javile u 54,4% bolesnika koji su primali tolebrutinib, među kojima je njih 5,2% prijavilo teške infekcije (3. ili višeg stupnja), u odnosu na 2,9% onih koji su primali placebo. Najčešće infekcije bile su COVID-19 (25,5%) i infekcija gornjih dišnih puteva (16,9%). Kod većine su se bolesnika ti simptomi povukli bez trajnog prekida liječenja tolebrutinibom. Međutim, zabilježen je jedan slučaj smrti zbog pneumonije (bakterijske) u bolesnika s invaliditetom koji je primao 60 mg tolebrutiniba tijekom 1,8 godina, i to zbog zakašnjelog liječenja (vidjeti dio 4.4).

Petehije, povećana sklonost nastanku modrica, obilno menstrualno krvarenje, kontuzije

U pivotalnom ispitivanju EFC16645 (HERCULES) 2,7% bolesnika liječenih tolebrutinibom imalo je petehije, u usporedbi s 0,3% onih koji su primali placebo, dok su se kontuzije javile u 3,9% bolesnika liječenih tolebrutinibom u odnosu na 1,1% onih koji su primali placebo. U kliničkim ispitivanjima EFC16645 (HERCULES), EFC16033 (GEMINI I) i EFC16034 (GEMINI II) 1,5% bolesnika liječenih tolebrutinibom imalo je povećanu sklonost nastanku modrica, u usporedbi s 0% onih koji su primali placebo i 0,3% bolesnika liječenih teriflunomidom, dok se obilno menstrualno krvarenje javilo u 1,7% bolesnika liječenih tolebrutinibom naspram 0,3% onih koje su primale placebo i 1% bolesnika liječenih teriflunomidom. U 1% bolesnika s obilnim menstrualnim krvarenjem razvila se i blaga do umjerena anemija. Nijedan slučaj petehija, modrica, obilnog menstrualnog krvarenja ili kontuzija zabilježen u kliničkim ispitivanjima nije bio povezan s trombocitopenijom. Većina slučajeva bila je blaga. U ispitivanjima nisu sudjelovali bolesnici liječeni antikoagulansima ili antitrombocitnim lijekovima, kao ni oni koji su u anamnezi imali značajno krvarenje unutar 6 mjeseci prije probira, poremećaje krvarenja, poznatu disfunkciju trombocita, broj trombocita < 150 000/μl ili velik kirurški zahvat unutar 4 tjedna prije probira (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Zdravi odrasli ispitanici dobro su podnosili dozu lijeka Cenrifki od 240 mg na dan tijekom razdoblja do 14 dana. Znakovi i simptomi predoziranja tolebrutinibom nisu ustanovljeni i nema specifičnog liječenja u slučaju predoziranja. Bolesnike koji se predoziraju treba pažljivo pratiti i treba im pružiti odgovarajuće potporno liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunosupresivi, selektivni imunosupresivi; ATK oznaka: L04AA62.

Mehanizam djelovanja

Tolebrutinib je prvenstveno inhibitor Brutonove tirozin kinaze (BTK). Iako točan mehanizam kojim tolebrutinib ostvaruje svoj terapijski učinak kod MS-a nije posve razjašnjen, postoje dokazi koji ukazuju na to da inhibira aktivaciju B-stanica, makrofaga i mikroglia u perifernom i središnjem živčanom sustavu.

Farmakodinamički učinci

U zdravih ispitanika koji su primali tolebrutinib u dozi od 60 mg na dan uz obrok medijan udjela vezanog BTK-a u mononuklearnim stanicama periferne krvi u stanju dinamičke ravnoteže održao se iznad 90% tijekom 24 sata.

Elektrofiziologija srca

Učinak tolebrutiniba i aktivnog metabolita M2 na QTc interval ocijenjen je modeliranjem učinka koncentracija na QTc interval na temelju podataka prikupljenih visokokvalitetnim EKG snimanjem tijekom ispitivanja faze 1. Pri pojedinačnim dozama tolebrutiniba do 300 mg nisu zabilježeni nikakvi učinci na QTc interval ni druge parametre EKG-a.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost tolebrutiniba kod SPMS-a ocjenjivala se među odraslim bolesnicima u jednom randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom, multicentričnom, događajima vođenom pivotalnom ispitivanju s dvije paralelne skupine koje nosi oznaku EFC16645 (HERCULES), a u kojemu se trajanje liječenja kretalo u rasponu od približno 24 do 48 mjeseci.

Ukupno je 1131 bolesnik bio randomiziran u omjeru 2:1 za primanje tolebrutiniba u dozi od 60 mg na dan (n=754) ili placebo u odgovarajućem obliku (n=377). Svi su bolesnici (u dobi od ≥ 18 do ≤ 60 godina) imali prethodnu dijagnozu relapsno-remitirajuće multiple skleroze (RRMS), trenutnu dijagnozu sekundarno progresivne multiple skleroze (SPMS), dokumentirane dokaze progresije onesposobljenosti tijekom 12 mjeseci prije probira i početni rezultat od 3 - 6,5 na Proširenoj ljestvici za ocjenu stupnja onesposobljenosti (engl. *Expanded Disability Status Scale*, EDSS) te nisu doživjeli klinički relaps tijekom najmanje 24 mjeseca. Aktivnost bolesti na MR snimkama na početku ispitivanja nije bio kriterij za isključenje. U ispitivanju nisu mogli sudjelovati bolesnici kojima su ALT, AST i ukupni bilirubin iznosili više od 1,5 x GGN (osim ako su uzrok tome bili Gilbertov

sindrom ili poremećaj nezvan uz jetru), a vrijednost alkalne fosfataze (ALP) više od 2 x GGN. Neurološke ocjene provodile su se svakih 12 tjedana te u slučaju sumnje na relaps. MR snimanje mozga provedeno je na početku ispitivanja te u 6., 12., 18., 24. i 36. mjesecu, a zatim jednom godišnje do kraja ispitivanja.

Početne demografske značajke i značajke bolesti bile su ujednačene između dviju liječenih skupina. Srednja vrijednost dobi bolesnika na početku ispitivanja iznosila je 48,9 godina, a 61,5% sudionika bile su žene. Medijan vremena od nastupa simptoma RRMS-a iznosio je 16,2 godine, a srednja vrijednost EDSS rezultata 5,5. Na početku je ispitivanja 12,7% bolesnika imalo jednu ili više T1 lezija pojačanih gadolinijem (Gd).

Primarna mjera ishoda bilo je vrijeme do nastupa 6-mjesečne potvrđene progresije onesposobljenosti. Progresija onesposobljenosti definirala se kao povećanje početnog EDSS rezultata za najmanje 1,0 bodova ako je on iznosio 5,0 ili manje odnosno za najmanje 0,5 bodova ako je početni EDSS rezultat bio veći od 5,0. Progresija onesposobljenosti smatrala se potvrđenom kada je povećanje EDSS rezultata potvrđeno pri redovnom kontrolnom posjetu najmanje 6 mjeseci nakon što je neurološko pogoršanje prvi put dokumentirano, pri čemu određivanju EDSS rezultata pri nastupu i potvrdi progresije onesposobljenosti nije smio prethoditi relaps unutar prethodnih 90 dana. Dodatne mjere ishoda uključivale su nove ili rastuće T2-hiperintenzivne lezije, odgodu progresije onesposobljenosti potvrđenu nakon 3 mjeseca, 6-mjesečno potvrđeno poboljšanje onesposobljenosti te povećanje rezultata prema testu hodanja na 25 stopa (engl. *timed 25-foot walk test*, T25-FW) i testu s 9 rupa i klinova (engl. *9-hole peg test*, 9-HPT) za 20%, potvrđeno tijekom najmanje 3 mjeseca.

Prema analizi vremena do događaja, rizik od 6-mjesečne potvrđene progresije onesposobljenosti značajno se smanjio za 31% u bolesnika liječenih tolebrutinibom u odnosu na one koji su primali placebo (vidjeti Sliku 1). Tolebrutinib je također značajno smanjio rizik od 3-mjesečne potvrđene progresije onesposobljenosti za 24%. Analiza MR snimaka pokazala je značajno smanjenje prilagođene srednje vrijednosti broja novih i/ili rastućih T2-hiperintenzivnih lezija godišnje za 38% u bolesnika liječenih tolebrutinibom u odnosu na one koji su primali placebo. Sveukupno, rezultati za sekundarnu mjeru ishoda – „vrijeme do održanog povećanja 9-HPT za 20%“ nisu postigli statističku značajnost; „vrijeme do održanog povećanja T25-FW rezultata za 20% tijekom najmanje 3 mjeseca“ i „6-mjesečno potvrđeno poboljšanje onesposobljenosti“ – nisu postigli formalnu statističku značajnost na temelju unaprijed specificiranog hijerarhijskog testiranja.

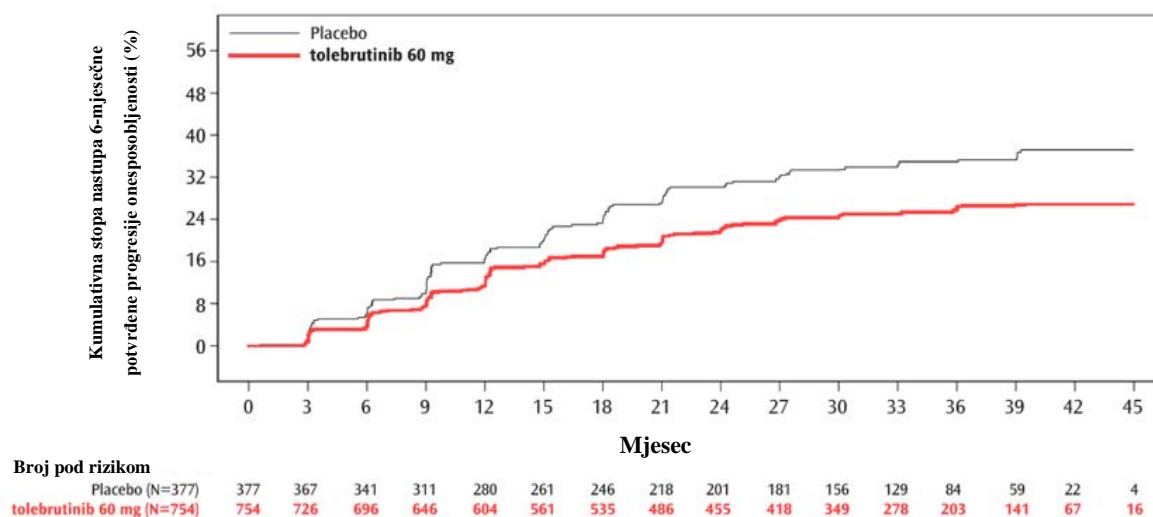
Detaljniji rezultati djelotvornosti prikazani su u Tablici 3, a Kaplan-Meierove krivulje za 6-mjesečnu potvrđenu progresiju onesposobljenosti na Slici 1.

Tablica 3 – Klinički i MR ishodi u odraslih bolesnika s SPMS-om u ispitivanju EFC16645 (HERCULES)

	Tolebrutinib 60 mg na dan N = 754	Placebo N = 377
Klinički ishodi		
6-mjesečna potvrđena progresija onesposobljenosti, udio bolesnika	22,6%	30,7%
Omjer hazarda (95% CI)	0,69 (0,55; 0,88)*	
3-mjesečna potvrđena progresija onesposobljenosti, udio bolesnika	27,6%	34,2%
Omjer hazarda (95% CI)	0,76 (0,61; 0,94)*	
Održano povećanje 9-HPT rezultata za 20% tijekom najmanje 3 mjeseca, udio bolesnika	19,0%	19,6%
Omjer hazarda (95% CI)	0,97 (0,74; 1,29)	
Održano povećanje T2-FW rezultata za 20% tijekom najmanje 3 mjeseca, udio bolesnika	41,1%	49,6%
Omjer hazarda (95% CI)	0,77 (0,64; 0,92)	
6-mjesečno potvrđeno poboljšanje onesposobljenosti, udio bolesnika	8,6%	4,5%
Omjer hazarda (95% CI)	1,88 (1,10; 3,21)	
MR ishod		
Broj novih i/ili rastućih T2-hiperintenzivnih lezija godišnje	1,8	2,9
Relativan rizik	0,62 (0,43; 0,90)*	

* kontrolirano za multiplicitet, statistički značajno

Slika 1: Ispitivanje EFC16645 (HERCULES) – Kaplan-Meierova krivulja kumulativne stope incidencije nastupa 6-mjesečne potvrđene progresije onesposobljenosti – populacija predviđena za liječenje (engl. *intent-to-treat*, ITT)



Tolebrutinib je sveukupno pokazao korist na vrijeme do nastupa 6-mjesečne potvrđene progresije onesposobljenosti, neovisno o prisutnosti T1 lezija pojačanih gadolinijem na početku ispitivanja, unatoč brojčanim razlikama u veličini postignutih terapijskih učinaka. Terapijski učinak tolebrutiniba na vrijeme do nastupa 6-mjesečne potvrđene progresije onesposobljenosti u podskupini bolesnika koji su na početku ispitivanja imali T1 lezije pojačane gadolinijem (tj. aktivan SPMS) (N = 142) (smanjenje rizika za 65%; omjer hazarda: 0,35 [95% CI: 0,18; 0,66]) bio je brojčano veći nego u podskupini bolesnika bez početnih T1 lezija pojačanih gadolinijem (tj. neaktivan SPMS) (N = 989) (smanjenje rizika za 22%; omjer hazarda: 0,78 [95% CI: 0,60; 1,01]).

Ispitivanja EFC16033 (GEMINI I) i EFC16034 (GEMINI II) bila su randomizirana, dvostruko slijepa, s dvostrukim placebo, aktivnim lijekom (teriflunomidom) kontrolirana ispitivanja provedena u bolesnika s relapsnom multiplom sklerozom (RMS). Približno 99% uključenih bolesnika imalo je dijagnozu RRMS-a, a približno 1% dijagnozu SPMS-a. Ni u jednom od tih dvaju ispitivanja nije postignut primarni cilj, koji je bio dokazati značajno poboljšanje anualiziranih stopa relapsa (engl. *annualised relapse rates*, ARR) u odnosu na teriflunomid. Unaprijed specificirana analiza objedinjenih podataka iz obaju ispitivanja pokazala je relativno smanjenje rizika od 6-mjesečnog potvrđenog pogoršanja onesposobljenosti za 29% uz tolebrutinib u odnosu na teriflunomid (omjer hazarda: 0,71 [95% CI 0,53; 0,95]), pri čemu je 77,9 % 6-mjesečnih potvrđenih pogoršanja onesposobljenosti predstavljalo progresiju neovisnu o relapsnoj aktivnosti (engl. *progression independent of relapse activity*, PIRA), definiranu odsutnošću potvrđenih relapsa unutar 90 dana prije ili nakon početka pogoršanja onesposobljenosti.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja tolebrutiniba u svim podskupinama pedijatrijske populacije za liječenje multiple skleroze (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika tolebrutiniba ispitivala se u zdravih ispitanika i bolesnika s MS-om. Srednja vrijednost maksimalne koncentracije u plazmi (C_{max}) i AUC-a tolebrutiniba rasla je više nego proporcionalno dozi u rasponu od 5 do 60 mg, ali približno proporcionalno dozi u rasponu od 60 do 300 mg. Pri preporučenoj dozi od 60 mg na dan uz obrok srednja vrijednost koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže (% koeficijent varijacije [CV]) i maksimalna koncentracija u plazmi (C_{max}) iznosile su 29,6 (60%) ng•h/ml odnosno 9,94 (62%) ng/ml za tolebrutinib te 84,6 (62%) ng•h/ml odnosno 27,5 (59%) ng/ml za metabolit M2. Metabolit M2 cirkulira s izloženošću koja je 2,4 - 6,5 puta veća od izloženosti ishodišnom spoju te pokazuje sličnu sposobnost kovalentnog vezivanja za BTK na nanomolarnoj razini kao i tolebrutinib.

Apsorpcija

Apsolutna bioraspoloživost tolebrutiniba nakon jedne peroralne doze od 60 mg primijenjene uz obrok iznosila je 10,3%, što je dvostruko više nego nakon primjene natašte. Primjena jedne peroralne doze od 60 mg nakon obroka povećala je izloženost tolebrutinibu 1,77 puta, dok izloženost metabolitu M2 nije porasla. Medijan vremena do postizanja C_{max} tolebrutiniba i metabolita M2 iznosio je približno 1,3 sata u svim ispitanim populacijama.

Distribucija

Volumen distribucije tolebrutiniba u stanju dinamičke ravnoteže iznosio je približno 255 l. Udio nevezanog tolebrutiniba i metabolita M2 *in vitro* kretao se od 11,1% do 12,5% odnosno od 8,65% do 38%. U zdravih se ispitanika tolebrutinib i metabolit M2 pojavljuju u cerebrospinalnoj tekućini, uz srednju vrijednost omjera u cerebrospinalnoj tekućini naspram plazme od 1,16 za tolebrutinib odnosno 0,45 za metabolit M2.

Metabolizam

Tolebrutinib se prvenstveno metabolizira putem CYP2C8, a u manjoj mjeri i putem CYP3A4. Metabolit M2 nastaje iz tolebrutiniba isključivo putem CYP2C8, a pretežno se metabolizira putem CYP3A4/5 te u manjoj mjeri putem CYP2D6. Metabolit M2 cirkulira s izloženošću koja je 2,4 - 6,5 puta veća od izloženosti ishodišnom spoju i pokazuje sličnu sposobnost kovalentnog vezivanja za BTK na nanomolarnoj razini kao i tolebrutinib.

Eliminacija

Nakon jednokratnih doza do 300 mg i ponovljenih doza do 240 mg terminalni poluvijek tolebrutiniba i metabolita M2 bio je sličan (4,4 - 7,8 sati) i neovisan o dozi nakon jednokratne i opetovane primjene jedanput na dan, bez mjerljivog nakupljanja nakon opetovane primjene.

Izlučivanje

Nakon jednokratne doze radiooznačenog tolebrutiniba od 60 mg primijenjene zdravim ispitanicima, više od 90% doze pronađeno je unutar 216 sati, pri čemu je većina radioaktivnosti (85%) izlučena unutar 72 sata. Sedamdeset i osam posto (78%) doze pronađeno je u fecesu, a 14% u mokraći. Neizmijenjeni tolebrutinib činio je 3,8% radiooznačene izlučene doze u fecesu, dok u mokraći nije pronađen.

Značajke u posebnim skupinama bolesnika

Spol, tjelesna težina, rasa i starija dob

Prema deskriptivnoj statističkoj analizi podataka o opaženim farmakokinetičkim koncentracijama u bolesnika, spol, dob (u rasponu od 18 do 76 godina), tjelesna težina (u rasponu od 37 do 143 kg) i rasa nisu imali značajnog učinka na farmakokinetiku tolebrutiniba.

Oštećenje bubrežne funkcije

Nakon jednokratne peroralne primjene tolebrutiniba u dozi od 60 mg nakon obroka u ispitanika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (GFR manji od 30 ml/min) kojima nije bila potrebna dijaliza, C_{max} i AUC ukupnog i nevezanog tolebrutiniba bili su neznatno veći ($\leq 1,6$ puta) nego u ispitanika s normalnom bubrežnom funkcijom. C_{max} ukupnog i nevezanog metabolita M2 bili su slični, a AUC neznatno veći ($\leq 1,2$ puta). Podaci za bolesnike s teškim oštećenjem bubrežne funkcije vrlo su ograničeni. Tolebrutinib se nije ispitivao u bolesnika kojima je bila potrebna dijaliza (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje jetrene funkcije

Nakon jednokratne peroralne primjene tolebrutiniba u dozi od 60 mg nakon obroka u ispitanika s blagim oštećenjem jetrene funkcije, AUC ukupnog i nevezanog tolebrutiniba te AUC metabolita M2 bili su slični (kretali su se u rasponu od 87% do 126% vrijednosti zabilježenih kod normalne jetrene funkcije). Nisu provedena formalna ispitivanja učinka umjerenog ili teškog oštećenja jetrene funkcije na farmakokinetiku tolebrutiniba. Tolebrutinib je kontraindiciran u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetrene funkcije te bolesnika kojima je početna vrijednost ALT-a ili AST-a u serumu veća od 1,5 x GGN, vrijednost alkalne fosfataze veća od 2 x GGN (osim ako se može objasniti stabilnim kroničnim poremećajem jetre) ili ukupni bilirubin veći od 1,5 x GGN (osim ako je uzrok Gilbertov sindrom ili poremećaj nevezan uz jetru) (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 4.4).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksičnost ponovljenih doza

U štakora je u 6-mjesečnom ispitivanju toksičnosti peroralnog tolebrutiniba opažen toksičan učinak koji je ograničavao dozu, a sastojao se od učinaka na imunostni sustav (smanjen odgovor na antigen i povećana podložnost rektalnim parazitskim infekcijama), krvarenja u različitim tkivima i organima (uključujući intraokularno krvarenje) te kožnih lezija. U štakora su opažene i mikroskopske promjene u gušterači (fibroza, kronična upala i krvarenja) povezane s toksičnošću inhibitora BTK-a za gušteraču specifičnom za tu vrstu. Toksični učinci u mužjaka i ženki štakora općenito su opaženi već pri najmanjoj primijenjenoj dozi, kojom je postignut AUC 23 puta odnosno 29 puta veći od AUC-a koji se postiže u ljudi u stanju dinamičke ravnoteže nakon primjene maksimalne preporučene doze.

U posebnom 6-mjesečnom ispitivanju toksičnosti metabolita M2 u štakora nakon peroralne primjene opažene su toksičnosti slične onima tolebrutiniba pri najmanjoj primijenjenoj dozi, kojom je u mužjaka i ženki štakora postignut AUC 6 puta odnosno 12 puta veći od AUC-a metabolita M2 koji se

postiže u ljudi u stanju dinamičke ravnoteže nakon primjene maksimalne preporučene doze tolebrutiniba.

U 2-godišnjem ispitivanju kancerogenosti tolebrutiniba na štakorima opaženi su krvarenje, kožne lezije, učinci na imunost i promjene na gušterači pri najmanjoj primijenjenoj dozi, kojom je u mužjaka i ženki štakora postignut AUC 1,2 puta odnosno 4,4 puta veći od onoga koji se postiže u ljudi u stanju dinamičke ravnoteže nakon primjene maksimalne preporučene doze. Kod mužjaka štakora zabilježena je povećana smrtnost pri razinama izloženosti 10 puta većima od AUC-a koji se postiže u ljudi u stanju dinamičke ravnoteže nakon primjene maksimalne preporučene doze, što je prvenstveno bila posljedica prijevremene eutanazije zbog teškog intraokularnog krvarenja. Ti nalazi zajedno ukazuju na to da dugotrajno liječenje tolebrutinibom naizgled snižava graničnu vrijednost izloženosti za toksične učinke u klinički relevantnom području.

U 9-mjesečnom ispitivanju toksičnosti tolebrutiniba na psima opažena je povećana sklonost krvarenju u više organa koja se nije smatrala štetnom, i to počevši od razina izloženosti koje su bile 15 puta veće od AUC-a koji se postiže u ljudi u stanju dinamičke ravnoteže nakon primjene maksimalne preporučene doze.

Genotoksični i kancerogeni potencijal

Konvencionalna ispitivanja *in vitro* i *in vivo* nisu pokazala genotoksični ni kancerogeni potencijal tolebrutiniba ni njegova metabolita M2.

Reproduktivna toksičnost

Nisu opaženi učinci tolebrutiniba na reproduktivni, embriofetalni i prenatalni/postnatalni razvoj u štakora i kunića pri razinama izloženosti dovoljno većima od onih koje se postižu u ljudi (> 100 puta većima od AUC-a u stanju dinamičke ravnoteže nakon primjene maksimalne preporučene doze za ljude).

Međutim, u ispitivanju učinaka tolebrutiniba na embriofetalni razvoj u kunića opaženo je o dozi ovisno nepotpuno okoštavanje podjezične kosti pri klinički značajnoj razini izloženosti metabolitu M2 (izloženost < 1,3 puta veća od AUC-a metabolita M2 u stanju dinamičke ravnoteže nakon primjene maksimalne preporučene doze tolebrutiniba za ljude). Značaj za ljude nije poznat.

U ispitivanjima učinaka na plodnost ili prenatalni i postnatalni razvoj štakora nisu opaženi biološki značajni učinci metabolita M2 nakon izravne peroralne primjene u dozama kojima su postignute klinički značajne razine izloženosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

laktoza hidrat
celuloza, mikrokristalična
hipromeloza
krospovidon vrsta A
magnezijev stearat

Ovojnica tablete

hipromeloza
titanijev dioksid
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)
makrogol – polietilenglikol (400)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blister pakiranja izrađena od aluminijske i poliamida/aluminijske/poli(vinilklorida), umetnuta u ovitke (7 ili 28 filmom obloženih tableta) i pakirana u kutije koje sadrže 7, 28 ili 98 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250, Gentilly
Francuska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek navedeni su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja lijeka Cenrifki na tržište u svakoj državi članici, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora s nadležnim nacionalnim tijelom dogovoriti sadržaj i oblik edukacijskog programa, uključujući komunikacijske medije, načine distribucije i sve druge aspekte programa.

Cilj je edukacijskog programa minimizirati rizik od oštećenja jetre uzrokovanog lijekom (DILI).

Nositelj odobrenja mora osigurati da u svakoj državi članici u kojoj se Cenrifki stavlja na tržište svi zdravstveni radnici i bolesnici za koje se očekuje da će propisivati, izdavati ili primjenjivati Cenrifki imaju pristup sljedećem edukacijskom paketu ili da im se on dostavi:

- Edukacijski materijali za zdravstvene radnike
- Edukacijski materijali za bolesnike

1. Edukacijski materijali za zdravstvene radnike:

- Sažetak opisa svojstava lijeka
- Vodič za liječnika koji propisuje lijek

1.1 Vodič za liječnika koji propisuje lijek:

Vodič za liječnika koji propisuje lijek uključuje sljedeće ključne elemente:

- Popis kontraindikacija.
- Relevantne informacije o riziku od DILI-ja, njegovu praćenju i liječenju:
 - Pozadina:
 - Kod primjene tolebrutiniba u kliničkim ispitivanjima faze 3 prijavljen je klinički značajan DILI, uključujući jedan slučaj u kojem je bolesnik razvio zatajenje jetre koje je zahtijevalo transplantaciju i koji je zatim preminuo zbog komplikacija nakon transplantacije.
 - Incidencija povišenih serumskih vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT) u kliničkim ispitivanjima, u skladu s informacijama iz sažetka opisa svojstava lijeka.
 - Svi slučajevi povišenih vrijednosti ALT-a > 20 puta iznad gornje granice normale (GGN) ili ALT-a > 3 x GGN uz istodobnu vrijednost bilirubina > 2 x GGN zabilježeni su unutar 12 tjedana od početka primjene tolebrutiniba.
 - Obrazloženje potrebe za tjednim praćenjem tijekom prvih 12 tjedana.
 - Početak liječenja:
 - Potrebno je odrediti serumske vrijednosti transaminaza i ukupnog bilirubina prije početka liječenja i zatim ih nastaviti kontrolirati jednom tjedno tijekom prvih 12 tjedana, jednom mjesečno od 4. do 12. mjeseca i potom svakih 6 mjeseci između 12. i 24. mjeseca liječenja tolebrutinibom:
 - ~ Kad se tolebrutinib primjenjuje zajedno s drugim potencijalno hepatotoksičnim lijekovima, treba razmotriti dodatno praćenje.
 - Tijekom liječenja:
 - Treba se pridržavati preporučenih mjera (uključujući prilagodbu terapije) za zbrinjavanje povišenih vrijednosti transaminaza i simptoma koji upućuju na disfunkciju jetre.
 - Treba izbjegavati primjenu potencijalno hepatotoksičnih biljnih pripravaka i dodataka prehrani.
- Važne informacije koje treba prenijeti bolesniku:
 - Bolesniku treba dati Vodič za bolesnika i reći mu da se u pakiranju lijeka nalazi kartica za bolesnika koju tijekom liječenja treba uvijek nositi sa sobom.
 - Bolesnika treba educirati o važnosti određivanja serumskih vrijednosti transaminaza i ukupnog bilirubina prije početka liječenja, jednom tjedno tijekom prvih 12 tjedana, jednom mjesečno od 4. do 12. mjeseca te svakih 6 mjeseci između 12. i 24. mjeseca liječenja tolebrutinibom.
 - Bolesnika treba upoznati sa znakovima i simptomima DILI-ja.
 - Bolesnika treba upozoriti na važnosti obavještanja liječnika koji propisuje lijek o povišenim vrijednostima jetrenih enzima.
 - Bolesnika treba upozoriti na važnosti obavještanja liječnika koji propisuje lijek o pojavi znakova DILI-ja.
 - Bolesniku treba reći da odmah obavijesti liječnika koji mu je propisao lijek ako propusti napraviti testove jetrene funkcije.
 - Bolesniku treba reći da tijekom liječenja mora izbjegavati primjenu potencijalno hepatotoksičnih biljnih pripravaka i dodataka prehrani.

2. Edukacijski materijali za bolesnike

- Uputa o lijeku
- Vodič za bolesnika
- Kartica za bolesnika

2.1 Vodič za bolesnika:

Vodič za bolesnika uključuje sljedeće ključne elemente:

- Preporuku da se prije početka liječenja pročitaju uputa o lijeku i vodič za bolesnika.
- Opis rizika od DILI-ja.
- Opis znakova i simptoma DILI-ja.
- Opis preporučenog postupanja u slučaju pojave znakova i simptoma DILI-ja.
- Naglasak na važnost i potrebu za provođenjem pretraga za određivanje serumskih vrijednosti transaminaza i ukupnog bilirubina prije početka liječenja, jednom tjedno tijekom prvih 12 tjedana, jednom mjesečno od 4. do 12. mjeseca te svakih 6 mjeseci između 12. i 24. mjeseca liječenja tolebrutinibom.
- Upozorenje da u slučaju propuštanja testova jetrene funkcije o tome odmah treba obavijestiti liječnika koji je propisao lijek.

2.2 Kartica za bolesnika:

Kartica za bolesnika (uključena u svako pakiranje lijeka, zajedno s uputom o lijeku) usklađena je s odobrenim informacijama o lijeku i uključuje sljedeće ključne elemente:

- Upozorenje za bolesnika da tolebrutinib može uzrokovati ozbiljne jetrene tegobe i da liječenje njime zahtijeva strogo pridržavanje rasporeda redovitog praćenja jetrene funkcije.
- Popis simptoma, koji mogu uključivati umor, mučninu, povraćanje, bol u trbuhu, vrućicu, osip ili svrbež kože, gubitak apetita ili interesa za hranu, tamnu mokraću ili žutu boju kože ili oči.
- Napomenu da odmah treba potražiti liječničku pomoć ili savjet ako se pojave simptomi jetrenih tegoba.
- Kontaktne podatke liječnika koji je propisao lijek.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKO PAKIRANJE

1. NAZIV LIJEKA

Cenrifki 60 mg filmom obložene tablete
tolebrutinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 60 mg tolebrutiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži laktozu.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete

7 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
98 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/2011/001 (7 filmom obloženih tableta)
EU/1/25/2011/002 (28 filmom obloženih tableta)
EU/1/25/2011/003 (98 filmom obloženih tableta)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Cenrifki 60 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

OVITAK

1. NAZIV LIJEKA

Cenrifki 60 mg filmom obložene tablete
tolebrutinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 60 mg tolebrutiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži laktozu.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete

7 filmom obloženih tableta

28 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta

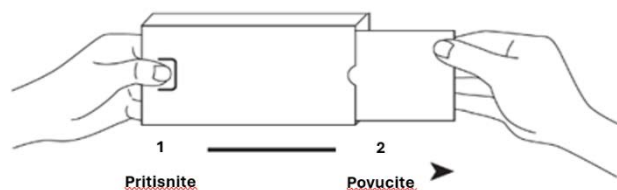
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Upute za otvaranje:

Pritisnite na dio označen brojem 1 te istodobno povucite dio označen brojem 2.

Pritisnite ovdje i držite.

Izvučite blister karticu.



6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/2011/001 (7 filmom obloženih tableta)
EU/1/25/2011/002 (28 filmom obloženih tableta)
EU/1/25/2011/003 (98 filmom obloženih tableta)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Cenrifki 60 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER

BLISTER KARTICA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Cenrifki 60 mg filmom obložene tablete
tolebrutinib

Kroz usta

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi Winthrop Industrie

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Dani u tjednu

Ponedjeljak

Utorak

Srijeda

Četvrtak

Petak

Subota

Nedjelja

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

ALUMINIJSKA FOLIJA BLISTERA

1. NAZIV LIJEKA

Cenrifki 60 mg filmom obložene tablete
tolebrutinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi Winthrop Industrie

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Kartica za bolesnika

Prednja strana kartice

Kartica za bolesnika – Cenrifki (tolebrutinib)

Ova kartica sadrži važne informacije o tolebrutinibu. **Uvijek je nosite sa sobom.** Prije upotrebe pažljivo pročitajte uputu o lijeku i vodič za bolesnike.

Ovaj lijek može uzrokovati ozbiljne jetrene tegobe. Liječnik mora potvrditi da Vam jetra radi kako treba. Morate provesti sljedeće krvne pretrage:

- **prije početka liječenja**
- **jednom svakih 7 dana** tijekom prvih 12 tjedana
- **jednom mjesečno** od 4. do 12. mjeseca
- **svakih 6 mjeseci** od 12. do 24. mjeseca

Pogledajte uputu o lijeku za dodatne sigurnosne informacije.

Stražnja strana kartice

Znakovi i simptomi jetrenih tegoba:

Odmah obavijestite svog liječnika ako imate simptome kao što su umor, mučnina, povraćanje, bol u trbuhu, vrućica, osip ili svrbež kože, gubitak apetita ili interesa za hranu, tamna mokraća ili žuta boja kože ili oči.

Drugi lijekovi, uključujući dodatke prehrani:

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, osobito one koji mogu utjecati na jetru, uključujući biljne pripravke i dodatke prehrani. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku.

Ime liječnika koji je propisao lijek:

Broj telefona liječnika koji je propisao lijek:

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Cenrifki 60 mg filmom obložene tablete tolebrutinib

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Cenrifki i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Cenrifki
3. Kako uzimati Cenrifki
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Cenrifki
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Cenrifki i za što se koristi

Cenrifki sadrži djelatnu tvar tolebrutinib. Tolebrutinib je inhibitor proteinske kinaze, što je jedna vrsta tvari koja prilagođava djelovanje imunskog sustava.

Cenrifki se koristi za liječenje sekundarno progresivne multiple skleroze (SPMS) u odraslih osoba koje koji nisu imale ponovnu aktivaciju bolesti (relaps) u posljednje 2 godine.

Multipla skleroza (MS) utječe na središnji živčani sustav, osobito na živce u mozgu i kralježničnoj moždini. Kod MS-a imunski sustav (obrambeni sustav tijela) ne radi kako treba i napada zaštitni sloj oko živčanih stanica (tzv. mijelinsku ovojnicu), što uzrokuje upalu i onemogućuje normalan rad živaca. Sekundarno progresivna multipla skleroza (SPMS) opisuje se kao stadij bolesti koji slijedi nakon početnog razdoblja relapsirajućeg MS-a (RMS), a karakterizira ga postupno, postojano pogoršanje neurološke funkcije i povećanje onesposobljenosti.

Iako nije posve jasno kako tolebrutinib (djelatna tvar u lijeku Cenrifki) djeluje, smatra se da ciljano utječe na specifične imunostanice u središnjem živčanom sustavu poznate kao B-stanice i mikroglija-stanice. Pretpostavlja se da tako smanjuje aktivaciju imunostanica i sprječava upalu uzrokovanu MS-om, čime usporava daljnji napredak bolesti.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Cenrifki

Nemojte uzimati Cenrifki:

- ako ste alergični na tolebrutinib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako imate umjerene do teške jetrene tegobe
- ako imate jako oslabljen imunski sustav (npr. ako imate sindrom stečene imunodeficijencije [AIDS], bolest koštane srži ili teške infekcije koje nisu pod kontrolom)

Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete ovaj lijek.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Cenrifki:

- ako imate bolest jetre
- ako uzimate ili planirate uzimati druge lijekove koji bi mogli utjecati na jetru, osobito tijekom prvih 12 tjedana liječenja lijekom Cenrifki. Vaš će liječnik možda morati razmotriti moguće zamjene za te lijekove.
- ako uzimate ili planirate uzimati biljne pripravke ili dodatke prehrani. Neki od njih mogli bi utjecati na jetru i stoga ih trebate izbjegavati dok uzimate Cenrifki.
- ako imate infekciju ili se Vaše tijelo ne može boriti protiv infekcija (pogledajte odlomak „Infekcije“ u dijelu 2).
- ako trebate primiti cjepivo (pogledajte odlomak „Cijepljenje“ u dijelu 2).
- ako imate poremećaj krvarenja, nedavno ste se podvrgnuli kirurškom zahvatu, imate dogovoren kirurški zahvat ili uzimate lijekove koji bi mogli povećati rizik od krvarenja (pogledajte odlomak „Drugi lijekovi i Cenrifki“ u dijelu 2).
- ako ste ikada imali nepravilne otkucaje srca, osobito treperenje srčanih pretklijetki
- ako razmišljate ili ste nekada razmišljali o samoozljeđivanju ili samoubojstvu. U slučaju pojave takvih misli, Vi ili Vaš njegovatelj morate se odmah obratiti liječniku.
- ako uzimate lijekove koji mogu utjecati na koncentracije lijeka Cenrifki u krvi (pogledajte odlomak „Drugi lijekovi i Cenrifki“ u dijelu 2).

Ovaj bi lijek mogao onemogućiti normalan rad jetre, osobito tijekom prvih 12 tjedana liječenja. Odmah obavijestite svog liječnika ako se pojave znakovi koji bi mogli upućivati na probleme s jetrom, kao što su:

- umor
- mučnina
- povraćanje
- bol u trbuhu (abdomenu)
- vrućica
- osip ili svrbež kože
- gubitak apetita ili interesa za hranu
- tamna mokraća
- žuta boja kože ili očiju (žutica)

Kako bi smanjio rizik od oštećenja jetre, liječnik će provesti krvnu pretragu kojom se provjerava njezin rad:

- prije nego što počnete uzimati ovaj lijek
- nakon što započnete liječenje
 - jednom svakih 7 dana tijekom prvih 12 tjedana
 - zatim jednom mjesečno od 4. do 12. mjeseca
 - zatim svakih 6 mjeseci od 12. do 24. mjeseca liječenja
 - nakon toga će Vam zdravstveni radnik reći za kada trebate dogovoriti daljnje krvne pretrage i koliko ih često trebate raditi.

Ako ste morali prestati uzimati Cenrifki zbog odstupanja u nalazima testova jetrene funkcije ili ste pauzirali liječenje na godinu ili više dana, nakon ponovnog uvođenja lijeka Cenrifki trebate slijediti prethodno naveden raspored provedbe krvnih pretraga od početka.

Ako propustite dogovorenu krvnu pretragu, odmah obavijestite svog liječnika i dogovorite novi termin što je prije moguće.

Infekcije

- Razgovarajte sa svojim liječnikom prije nego što uzmete Cenrifki ako imate infekciju ili se Vaše tijelo ne može boriti protiv infekcija. Cenrifki može povećati sklonost razvoju infekcija. Ako imate aktivnu infekciju, ne smijete započeti liječenje lijekom Cenrifki dok se infekcija ne povuče.
- Odmah obavijestite svog liječnika ako se tijekom liječenja lijekom Cenrifki pojave bilo kakvi znakovi ili simptomi infekcije, kao što su kašalj, vrućica, začepljen nos ili curenje iz nosa, grlobolja ili glavobolja. Liječnik će ocijeniti Vaše stanje i možda ćete morati privremeno prekinuti liječenje ako se razvije ozbiljna infekcija.
- Lijekovi koji mogu oslabiti imunostni sustav (kao što su imunosupresivi) mogu povećati rizik od infekcija kad se primjenjuju zajedno s lijekom Cenrifki (pogledajte odlomak „Drugi lijekovi i Cenrifki“ u dijelu 2). Ako Vam takvi lijekovi budu potrebni dok uzimate Cenrifki, liječnik će Vam reći kako najbolje postupiti.

Cijepljenje

- Recite svom liječniku ako ste nedavno primili ili ćete u bliskoj budućnosti primiti bilo koje cjepivo.
- Tijekom liječenja lijekom Cenrifki morate izbjegavati cijepljenje živim i živim oslabljenim (atenuiranim) cjepivima jer ona mogu povećati vjerojatnost razvoja infekcija (pogledajte odlomak „Drugi lijekovi i Cenrifki“ u dijelu 2).
- Ako morate primiti živo ili živo oslabljeno cjepivo, ono se mora primijeniti najmanje 2 mjeseca prije početka liječenja lijekom Cenrifki.
- Cenrifki može utjecati na učinkovitost neživih cjepiva. Liječnik će Vam možda savjetovati da se cijepite svim preporučenim neživim cjepivima prije nego što započnete liječenje lijekom Cenrifki.

Vodič za bolesnika

Vaš će Vam liječnik dati vodič za bolesnika, koji sadrži važne sigurnosne informacije koje trebate znati tijekom liječenja lijekom Cenrifki. Važno je da pročitate taj vodič.

Kartica za bolesnika

U pakiranju ovog lijeka nalazi se kartica za bolesnika. Pažljivo je pročitajte i uvijek je nosite sa sobom dok se liječite kako biste je pokazali svim zdravstvenim radnicima koji budu sudjelovali u Vašoj skrbi.

Djeca i adolescenti

Ovaj se lijek ne smije davati djeci i adolescentima mlađima od 18 godina jer sigurnost i djelotvornost lijeka Cenrifki u toj dobnoj skupini nisu utvrđene.

Drugi lijekovi i Cenrifki

Recite svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To uključuje lijekove koji se izdaju na recept, lijekove koji se mogu dobiti bez recepta, biljne pripravke i dodatke prehrani. Naime, Cenrifki može utjecati na djelovanje nekih drugih lijekova, kao što i neki drugi lijekovi mogu utjecati na djelovanje ovog lijeka. Lijekovi te biljni pripravci i dodaci prehrani koji bi mogli biti štetni za jetru mogu povećati vjerojatnost njezina oštećenja kad se primjenjuju istodobno s lijekom Cenrifki (pogledajte odlomak „Upozorenja i mjere opreza“ u dijelu 2).

Osobito je važno da prije uzimanja ovog lijeka obavijestite svog liječnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli neki od sljedećih lijekova.

Lijekove koji mogu povisiti koncentracije lijeka Cenrifki u krvi i tako povećati rizik od njegovih nuspojava. Primjeri uključuju:

- gemfibrozil – lijek koji se koristi za snižavanje razine kolesterola
- deferasiroks – lijek koji se koristi za liječenje preopterećenja željezom
- letermovir – lijek koji se koristi za sprječavanje virusnih infekcija nakon presađivanja koštane srži
- selperkatinib – lijek koji se koristi za liječenje određenih vrsta raka

Lijekove koji mogu sniziti koncentracije lijeka Cenrifki u krvi i tako smanjiti njegovu djelotvornost. Primjeri uključuju:

- gopinu travu – biljni pripravak koji se koristi za liječenje depresije
- rifampicin, nafcilin – antibiotici koji se koriste za liječenje bakterijskih infekcija
- karbamazepin, fenitoin – lijekovi koji se koriste za liječenje epilepsije i živčane boli
- efavirenz, etravirin – lijekovi koji se koriste za liječenje infekcije HIV-om
- bosentan – lijek koji se koristi za liječenje visokog krvnog tlaka u plućima

Lijekove koji mogu razrijediti krv i tako povećati rizik od krvarenja. Primjeri uključuju:

- varfarin, heparin, apiksaban, rivaroksaban, edoksaban – lijekovi koji sprječavaju nastanak krvnih ugrušaka (antikoagulansi)
- klopidogrel, tikagrelor, prasugrel – lijekovi koji sprječavaju stvaranje nakupina trombocita (krvnih pločica) (antitrombocitni lijekovi)

Lijekove koji mogu povećati rizik od infekcija. Primjeri uključuju:

- lijekove koji mogu oslabiti imunost sustav – imunosupresivi, kao što su mofetilmikofenolat, ciklofosfamid ili azatioprin, te lijekovi koji se koriste za liječenje upale, kao što su antireumatski lijekovi koji modificiraju tijek bolesti (engl. *disease-modifying antirheumatic drugs*, DMARD) ili kortikosteroidi za dugoročnu primjenu (pogledajte odlomak „Infekcije“ dijelu 2).
- živa ili živa oslabljena cjepiva – kao što su cjepivo protiv vodenih kozica, cjepivo protiv poliomijelitisa koje se primjenjuje kroz usta ili cjepivo protiv gripe koje se primjenjuje u nos (pogledajte odlomak „Cijepljenje“ u dijelu 2).

Lijekove čija koncentracija u krvi može porasti kod istodobne primjene s lijekom Cenrifki, što povećava rizik od njihovih nuspojava. Potrebno je oprez kad se takvi lijekovi primjenjuju istodobno s lijekom Cenrifki. Primjeri uključuju:

- ciklosporin i takrolimus – lijekovi koji se koriste za ublažavanje reakcija imunostnog sustava i sprječavanje odbacivanja presađenih organa
- digoksin – lijek koji se koristi za liječenje neuobičajenog srčanog ritma ili srčanih poremećaja

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Dostupne su ograničene informacije o primjeni lijeka Cenrifki u trudnica. Rizik za nerođeno dijete ne može se potpuno isključiti. Stoga se primjena lijeka Cenrifki ne preporučuje trudnicama ni ženama koje bi mogle zatrudnjeti, a ne koriste kontracepciju.

Nije poznato izlučuje li se Cenrifki u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za dojenčad na majčinom mlijeku. Ako dojite ili planirate dobiti, razgovarajte sa svojim liječnikom prije nego što uzmete ovaj lijek. Vi i Vaš liječnik morate odlučiti hoćete li dobiti dok uzimate ovaj lijek, uzimajući u obzir koristi dojenja za Vaše dijete i koristi liječenja za Vas.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ne očekuje se da će Cenrifki utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

Cenrifki sadrži laktozu

Cenrifki sadrži laktozu (jednu vrstu šećera). Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

3. Kako uzimati Cenrifki

Liječenje lijekom Cenrifki mora započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju multiple skleroze.

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Cenrifki dolazi u obliku tablete koja se uzima kroz usta. Preporučena doza je 60 mg jedanput na dan, a uzima se uz obrok, po mogućnosti svaki dan u isto vrijeme. Liječnik će Vam prije uvođenja lijeka Cenrifki provjeriti rad jetre te će ga nastaviti kontrolirati tijekom liječenja. Ovisno o nalazima testova jetrene funkcije, možda će Vam morati privremeno prekinuti liječenje ili ga čak trajno prekinuti.

Ako uzmete više lijeka Cenrifki nego što ste trebali

Ako ste uzeli previše lijeka Cenrifki, obratite se liječniku ili ljekarniku.

Ako ste zaboravili uzeti Cenrifki

Uzmite dozu što je prije moguće isti dan. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Cenrifki

Nemojte prestati uzimati Cenrifki ni mijenjati njegovu dozu bez prethodnog razgovora s liječnikom. U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave:

Cenrifki može onemogućiti normalan rad jetre (može se javiti u do 1 na 10 osoba).

Obratite se svom liječniku ako imate simptome poput umora, mučnine, povraćanja, boli u trbuhu, vrućice, osipa ili svrbeža kože, gubitka apetita ili interesa za hranu, tamne mokraće ili žute boje kože ili očiju.

Cenrifki može povećati vjerojatnost razvoja infekcija (može se javiti u više od 1 na 10 osoba).

Ovaj lijek može uzrokovati infekciju prsnog koša (bronhitis) ili pluća (upalu pluća). Obratite se svom liječniku ako imate ili razvijete simptome infekcije poput kašlja, vrućice, začepljenog nosa ili curenja iz nosa, grlobolje i glavobolje.

Druge nuspojave:

Vrlo često (može se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- COVID-19

Često (može se javiti u do 1 na 10 osoba)

- gripa
- male crvene ili ljubičaste točkice uzrokovane krvarenjem u kožu (petehije)
- povećana sklonost nastanku modrica
- bol u truhu
- obilno menstrualno krvarenje
- modrice (kontuzije)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Cenrifki

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji, ovitku i blisteru iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Cenrifki sadrži

Djelatna tvar je tolebrutinib. Jedna filmom obložena tableta sadrži 60 mg tolebrutiniba.

Drugi sastojci su laktoza hidrat, mikrokristalična celuloza, hipromeloza, krospovidon (vrsta A), magnezijev stearat, titanijev dioksid, žuti željezov oksid (E172), crveni željezov oksid (E172), makrogol - polietilenglikol (400) (pogledajte odlomak „Cenrifki sadrži laktozu“ u dijelu 2).

Kako Cenrifki izgleda i sadržaj pakiranja

Filmom obložena tableta od 60 mg: narančasta, filmom obložena tableta u obliku kapljice, duljine 12,7 mm, s utisnutom oznakom „60“ na jednoj strani.

Lijek dolazi u sljedećim veličinama pakiranja:

Pakiranja od 7 filmom obloženih tableta u 1 aluminijskom (Al/Al) blisteru zatvorenom u kartonski ovitak.

Pakiranja od 28 filmom obloženih tableta u 2 aluminijska (Al/Al) blistera (od kojih svaki sadrži 14 tableta) zatvorena u kartonski ovitak.

Pakiranja od 98 filmom obloženih tableta u 7 aluminijskih (Al/Al) blistera (od kojih svaki sadrži 14 tableta) zatvorenih u kartonski ovitak.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250, Gentilly
Francuska

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

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

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

Ova je uputa zadnji puta revidirana u .

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>