

ANNEX I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Cenrifki 60 mg pilloli miksiġin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksiġa b'rita fiha 60 mg ta' tolebrutinib.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola fiha 140 mg ta' lactose monohydrate.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksiġa b'rita

Pilloli orangjo, forma ta' qatra b'tul ta' 12.7 mm, imnaqqxa b'"60" fuq naha waħda.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Cenrifki huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti bi skelorzi multipla progressiva sekondarja (SPMS, *secondary progressive multiple sclerosis*) mingħajr rikaduti fl-aħħar sentejn (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament għandu jinbeda u jiġi sorveljat minn tabib b'esperjenza fl-immaniġġjar tal-isklorozi multipla.

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata hija 60 mg darba kuljum mill-ħalq ma' ikla. Għandu jsir monitiraġġ tal-fwied qabel u matul it-trattament (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Modifikazzjonijiet fid-doża għal židiet fil-livelli ta' aminotransferase

Tabella 1 tiġbor fil-qosor rakkomandazzjonijiet għal aġġustament fid-doża u monitoraġġ ta' pazjenti li jiżviluppaw žieda fil-livelli tat-transaminases matul it-terapija (ara sezzjoni 4.4).

Tabella 1: Modifikazzjonijiet fit-terapija u monitoraġġ għal žieda fil-livelli tat-transaminases

Riżultati mhux normali minn testijiet tal-laboratorju	Modifikazzjonijiet fit-terapija
<ul style="list-style-type: none">ALT[†] jew AST[†] > 3 x u ≤ 5 x ULN[†] b'sintomi kliniċi[‡] JEW bilirubin totali ta' > 2x ULN fl-istess waqt	<ul style="list-style-type: none">Waqqaf it-trattament.Irrepeti t-testijiet kull 2-3 ijiem sakemm l-ALT jew l-AST jibdew jonqsu u mmonitorja kull ġimgħa sakemm l-ALT jew l-AST jkunu anqas minn 1.5 x ULN.Investiga biex tidentifika x'jistgħu jkunu l-kawżi.

<ul style="list-style-type: none"> ALT jew AST > 5 x ULN 	<p>Jekk tiġi identifikata kawża alternattiva li mhijiex hsara fil-fwied ikkawżata mill-medicina (DILI, <i>drug-induced liver injury</i>), jista' jittqies il-bidu mill-ġdid tat-trattament meta l-ALT jew l-AST jonqsu għal anqas minn 1.5 x ULN. Mal-bidu mill-ġdid tat-trattament, jekk l-ALT jew l-AST jkunu aktar minn 3 x ULN, waqqaf it-trattament b' mod permanenti.</p>
	<p>Jekk ma tiġi identifikata l-ebda kawża alternattiva għal DILI:</p> <ul style="list-style-type: none"> Waqqaf it-trattament b' mod permanenti jekk xi waħda minn dan li ġejjin seħhet bhala l-avveniment inizjali: <ul style="list-style-type: none"> ALT jew AST aktar minn 8 x ULN ALT jew AST aktar minn 5 x ULN għal aktar minn ġimagħtejn ALT jew AST aktar minn 3 x ULN u bilirubin totali aktar minn 2 x ULN Jekk il-kriterji t'hawn fuq ma jiġux issodisfati, kompli bit-trattament skont kif ikun indikat b' mod kliniku.

† ALT = *alanine aminotransferase*; AST = *aspartate aminotransferase*; ULN, *upper limit of normal* = limitu ta' fuq tan-normal

‡ Għeja, nawsja, rimettar, uġiġh jew sensitività fl-addome, deni, raxx, anoreksja, suffejra, u/jew eosinofilja

Doża maqbuża

Jekk tinqabeż doża fil-hin ippjanat tal-ġurnata, hu d-doża kemm jista' jkun malajr fl-istess jum. Tihux doża doppja l-jum ta' wara biex tpatti għad-doża li tkun insejt tiehu.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Abbażi ta' statistiċi deskrittivi dwar il-koncentrazzjonijiet farmakokinetiċi osservati, ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' pazjenti li għandhom 65 sena u aktar (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' pazjenti b'indeboliment hafif tal-fwied (Child-Pugh Klassi A), għalkemm għandu jkun hemm kawtela meta wiehed jibda t-trattament f' dawn il-pazjenti. Tolebrutinib huwa kontra-indikat f' pazjenti b'indeboliment tal-fwied minn moderat (Child-Pugh Klassi B) sa sever (Child-Pugh Klassi C) u f' pazjenti li fis-serum fil-linja bażi jkollhom ALT jew AST aktar minn 1.5 x ULN, alkaline phosphatase aktar minn 2 x ULN (ħlief jekk jiġi spjegat minn disturb kroniku stabbli tal-fwied) jew bilirubin totali aktar minn 1.5 x ULN (ħlief jekk ikun minħabba s-sindromu ta' Gilbert jew disturb mhux marbut mal-fwied) (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4. u 5.2).

Indeboliment tal-kliewi

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' pazjenti b'indeboliment hafif jew moderat tal-kliewi. Hemm *data* limitata hafna f' pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi, għalhekk, il-pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (tneħħija tal-kreatinina <30 mL/min) għandhom jiġu trattati b'tolebrutinib biss jekk il-benefiċċju jkun aktar mir-riskju u l-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali ta' tossiċità. Ma hemm l-ebda *data* f' pazjenti fuq id-dijalisi (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Cenrifki fi tfal u adolexxenti ta' taht it-18-il sena għandhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Dan il-prodott medicinali qiegħed biex jintuża biss mill-ħalq. Cenrifki għandu jittiehed ma' ikla preferibbilment fl-istess hin kuljum. Ibla' l-pilloli shaħ mal-ilma (ara sezzjoni 5.2).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Pazjenti b'indeboliment moderat sa sever tal-fwied. Pajzenti li fis-serum fil-linja bażi jkollhom ALT jew AST aktar minn 1.5 x ULN, alkaline phosphatase aktar minn 2 x ULN (ħlief jekk spjegat minn disturb stabbli kroniku tal-fwied) jew bilirubin totali aktar minn 1.5 x ULN (ħlief jekk minħabba s-sindromu ta' Gilbert jew disturb mhux marbut mal-fwied) (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.2).

Pazjenti b'immunodeficijenza severa (eż. is-sindromu tal-immunodeficijenza akkwizita (AIDS, *acquired immunodeficiency syndrome*), mard tal-mudullum tal-għadam, jew infezzjonijiet attivi, severi, mhux ikkontrollati (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Ħsara fil-fwied ikkawżata mill-medicina (DILI, *Drug-induced liver injury*)

DILI sinifikanti b'mod kliniku, inkluż insufficijenza akuta tal-fwied li tirrizulta fi trapjant u/jew mewt, giet irrappurtata f'pazjenti trattati b'inibituri ta' Bruton tyrosine kinase, fi provi kliniċi, inkluż tolebrutinib (ara sezzjoni 4.8). Pajzenti li diġà għandhom mard tal-fwied u pajzenti li jkunu qed jieħdu prodotti mediċinali oħra tossiċi għall-fwied, supplimenti magħmula mill-ħxejjex jew supplimenti nutrittivi jistgħu jkunu f'riskju akbar li jiżviluppaw DILI meta jkunu qed jieħdu tolebrutinib. L-użu fl-istess waqt ta' tolebrutinib flimkien ma' prodotti mediċinali oħra tossiċi għall-fwied speċjalment matul l-ewwel 12-il ġimgħa ta' għoti għandu jsir b'kawtela, u jekk ikun possibbli għandhom jitqiesu għażliet alternattivi għal dawg il-mediċini. L-użu ta' supplimenti magħmula mill-ħxejjex jew nutrittivi li għandhom il-potenzjal li jikkawżaw tossiċità fil-fwied għandu jiġi evitat matul it-trattament b'tolebrutinib. Tolebrutinib huwa kontraindikat f'pazjenti b'indeboliment moderat sa sever tal-fwied (ara sezzjoni 4.3).

Mizuri ta' sigurtà li għandhom jittieħdu biex jittaffa r-riskju ta' ħsara severa fil-fwied.

Tibdiex tolebrutinib f'pazjenti li diġà għandhom mard akut jew kroniku tal-fwied, jew dawg li fil-linja bażi fis-serum jkollhom ALT jew AST aktar minn 1.5 x ULN, alkaline phosphatase aktar minn 2 x ULN (ħlief jekk spjegat minn disturb stabbli kroniku tal-fwied) jew bilirubin totali aktar minn 1.5 x ULN (ħlief jekk minħabba s-sindromu ta' Gilbert jew disturb mhux marbut mal-fwied).

Biex jittaffa r-riskju ta' DILI sinifikanti jew irriversibbli, ittestja d-demgħal ALT, AST, alkaline phosphatase, u bilirubin qabel il-bidu imbagħad darba fil-ġimgħa għall-ewwel 12-il ġimgħa u darba fix-xahar fix-xhur 4 sa 12 wara l-bidu tat-trattament. Bejn ix-xhur 12 u 24, immonitorja kull 6 xhur. Minn hemm 'il quddiem jista' jsir monitoraġġ kull tant żmien skont il-bżonn. Monitoraġġ darba fil-ġimgħa għandu jinbeda mill-ġdid wara waqfien temporanju tat-trattament minħabba żieda fit-transaminases jew minħabba waqfa ta' sena jew aktar fit-trattament. Immonitorja t-transaminase u l-bilirubina fis-serum matul it-trattament, b'mod partikolari f'pazjenti li jiżviluppaw sintomi li jissuggerixxu funzjoni ħażina tal-fwied bħal għeja, nawsja, rimettar, uġiġ jew sensittività mal-għafis fil-kwart ta' fuq tal-lemin tal-addome, deni, raxx, anoreksja, jew sufferjra u/jew eosinofilja. Ikkunsidra monitoraġġ addizzjonali meta Cenrifki jingħata ma' prodotti mediċinali oħra tossiċi għall-fwied. Jekk DILI ikun suspettat li gie kkawżat minn tolebrutinib, waqqaf it-trattament. Jekk il-ħsara fil-fwied x'aktarx li mhijiex ikkawżata minn tolebrutinib minħabba li nstabet probabbiltà ta' kawża oħra, tista' tiġi kkunsidrata tkompli mill-ġdid tat-terapija meta l-ALT jew l-AST jonqsu għal anqas minn 1.5 x ULN. Tagħtix it-trattament jew waqqfu għalkollox jekk ma jiġu identifikati l-ebda kawżi alternattivi għal DILI (ara sezzjoni 4.2).

Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa għandhom ikunu familjari mal-materjal eedukattiv ippreparat għall-imaniġġjar tar-riskju ta' DILI, inkluż il-monitoraġġ tal-funzjoni tal-fwied. Min jordna l-medicina għandu jipprovdi l-gwida għall-pazjent lil kull pazjent/persuna li tipprovdi l-kura lil

pazjent u jedukom/tedukom dwar l-importanza li jżommu mal-monitoraġġ skedat tal-laboratorju, is-sinjali u s-sintomi ta' DILI, u x'għandhom jagħmlu jekk ikollhom sintomi ta' DILI. Min jordna l-medicina għandu jinforma wkoll lill-pazjent li l-kard tal-pazjenti tinsab fil-pakkett u li l-pazjenti għandhom iġorru magħhom din il-kard il-hin kollu matul it-trattament biex ikunu jistgħu juruha lill-kwalunkwe professjonisti oħra tas-saħħa involuti fil-kura tagħhom.

Infezzjonijiet

Tolebrutinib jista' iġieghel lill-pazjenti jkunu aktar suxxettibbli għal infezzjonijiet. Pazjenti b'infezzjonijiet attivi akuti jew kroniċi, inkluż infezzjonijiet opportunistiċi m'għandhomx jibdeu it-trattament sakemm l-infezzjoni(ijiet) tfieq(iefiequ). Immonitorja l-pazjenti għal sinjali u sintomi ta' infezzjoni, evalwa mill-ewwel, u ttratta b'mod xieraq. Jekk pazjent jiżviluppa xi infezzjoni serja, għandha titqies is-sospensjoni tat-trattament b'tolebrutinib u l-benefiċċji u r-riskji għandhom jerġgħu jiġu smati mill-ġdid qabel il-bidu mill-ġdid tat-terapija. Tolebrutinib huwa kontraindikant għal pazjenti b'immunodeficienza severa, mard tal-mudullun tal-għadam, jew infezzjonijiet attivi, severi, mhux ikkontrollati (ara sezzjoni 4.3).

L-użu fl-istess waqt ma' immunosoppressanti

Is-sigurtà tal-użu fl-istess waqt ta' immunosoppressanti ma' tolebrutinib ma' gietx studjata. Madankollu, rati oġhla ta' infezzjonijiet ġew osservati meta tolebrutinib intuża fl-istess waqt ma' immunosoppressanti inkluż kortikosteroidi. Għandu jkun hemm kawtela meta tuża prodotti mediċinali immunosoppressanti oħra flimkien ma' tolebrutinib. Id-*data* hija inkonklusiva dwar jekk l-użu fl-istess waqt ta' steroidi għat-trattament tas-sintomi ta' rikaduti kinitx assoċjata ma' żieda fir-riskju ta' infezzjonijiet (ara sezzjoni 4.5).

Tilqim

Is-sigurtà tat-tilqim b'tilqim ħaj attenwat jew tilqim ħaj wara trattament b'tolebrutinib ma' gietx studjata. Madankollu, l-użu ta' tilqim ħaj attenwat jew tilqim ħaj jista' jgħorr ir-riskju ta' infezzjonijiet u għalhekk għandu jiġi evitat. Jekk ikun hemm bżonn ta' tilqim ħaj attenwat jew tilqim ħaj, dawn għandhom jingħataw tal-anqas xahrejn qabel jinbeda t-trattament b'tolebrutinib. Minhabba l-mekkaniżmu ta' azzjoni tiegħu fuq il-funzjoni taċ-ċelluli B, tolebrutinib jista' jinterferixxi mar-rispons immuni ta' tilqim mhux ħaj. Fejn ikun possibbli, lesti t-tilqim kollu mhux ħaj adattat għal dik l-età skont il-linji gwida attwali dwar it-tilqim qabel ma tibda trattament b'tolebrutinib (ara sezzjoni 4.5).

Emorraġġi

Avvenimenti emorraġiċi ġew irrappurtati f'pazjenti trattati b'tolebrutinib (ara sezzjoni 4.8). L-aktar avvenimenti ta' hruġ ta' demm irrappurtati b'mod komuni kienu manifestazzjonijiet fil-ġilda u fil-membrani mukużi inkluż petekje, tbenġil, żieda fit-tendenza li titbenġel, u tnixxija qawwija tal-menstrwazzjoni. Il-biċċa l-kbira tal-każijiet kienu ħfief. L-ebda avveniment ta' hruġ ta' demm ma kien assoċjat ma' tromboċitopenija. Immonitorja l-pazjenti għal sinjali u sintomi ta' hruġ ta' demm, inkluż petekje, tbenġil u hruġ ta' demm mhux normali. Uża l-kawtela f'pazjenti b'disturbi tal-hruġ tad-demm, disfunzjoni magħrufa tal-plejtlets, għadd tal-plejtlets inqas minn 150,000/mcL jew meta tkun qed tuża tolebrutinib fl-istess waqt ma' antikoagulanti, sustanzi kontra l-plejtlets, jew prodotti mediċinali oħra li jistgħu jżidu r-riskju ta' hruġ ta' demm (ara sezzjoni 4.5). Jekk l-għoti tagħhom flimkien ma jistax jiġi evitat, žid il-frekwenza tal-monitoraġġ għal sinjali u sintomi ta' hruġ ta' demm. Meta tippjana interventi kirurġiċi, qis il-benefiċċji u r-riskji li twaqqaf it-trattament b'tolebrutinib għal 3 sa 7 ijiem kemm qabel kif ukoll wara l-proċedura, meta tqis in-natura tal-operazzjoni u r-riskju tal-hruġ tad-demm. Skont il-qawwa tal-hruġ tad-demm, waqqaf tolebrutinib għal f'it jew għalkollox u pprovdit trattament xieraq tas-sintomi.

Tumuri malinni

Ma jidhirx li hemm zieda fir-riskju ta' tumuri malinni b'tolebrutinib minn esperjenza fil-provi kliniċi. Madankollu, it-tieni tumuri malinni primarji ġew irrappurtati f'pazjenti tal-onkologija trattati b'inibituri ta' BTK, bit-tip l-aktar frekwenti jkunu tumuri fil-ġilda li mhumiex melanoma.

Fibrillazzjoni/taħbit mgħaġġel hafna tal-atriju

Fibrillazzjoni/taħbit mgħaġġel hafna tal-atriju kienu rrapportati f'pazjenti trattati b'tolebrutinib. Pazjenti bi storja ta' aritmiji tal-qalb, b'mod partikolari fibrillazzjoni/taħbit mgħaġġel hafna tal-atriju u dawk f'riskju li jiżviluppaw fibrillazzjoni tal-atriju (bhal insuffiċjenza tal-qalb jew pressjoni għolja) jistgħu jkunu f'riskju akbar. Immonitorja s-sinjali u s-sintomi ta' fibrillazzjoni/taħbit mgħaġġel hafna tal-atriju inkluż palpitazzjonijiet, sturdament, qtugħ ta' nifs, jew skumdità fis-sider u mmanigġja kif ikun xieraq.

Ħsibijiet u imġiba ta' suwiċidju

Ma ġiex stabbilit jekk trattament b'tolebrutinib jikkawżax zieda fir-riskju ta' ħsibijiet u imġiba ta' suwiċidju, madankollu każijiet ta' ħsibijiet u imġiba ta' suwiċidju kienu rrapportati f'pazjenti li kienu qed jirċievu tolebrutinib. Il-pazjenti u l-persuni li jieħdu ħsiebhom għandhom jiġu avżati biex ikunu attenti għal bidliet mhux tas-soltu fil-burdata jew fl-imġiba, jew jekk ifiġġu ħsibijiet ta' suwiċidju, imġiba ta' suwiċidju jew ħsibijiet li l-persuna twegġa' lilha nnifsha, u biex jirrapportaw tali sintomi immedjatament lill-professjonisti tal-kura tas-saħħa.

Interazzjonijiet ma' inibituri moderati jew qawwija ta' CYP2C8

L-użu ta' prodotti mediċinali li jinibixxu l-attività ta' CYP2C8 għandhom jiġu mistennija li jwasslu għal zieda fil-livelli ta' tolebrutinib u tnaqqis fil-livelli tal-metabolit attiv M2. Bħala prekawzjoni, l-użu fl-istess waqt ta' inibituri moderati jew qawwija ta' CYP2C8 ma' tolebrutinib għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.5).

Interazzjonijiet ma' stimulatori moderati jew qawwija ta' CYP3A/2C8

L-użu ta' tolebrutinib fl-istess waqt ma' stimulatori ta' CYP3A/2C8 għandu jiġi evitat. Jekk għandu jintuża stimulator moderat jew qawwi ta' CYP3A/2C8 għal żmien qasir (< ġimagħtejn), it-trattament b'tolebrutinib jista' jtkompla. L-effetti ta' tolebrutinib jistgħu jitnaqqsu matul dan iż-żmien (ara sezzjoni 4.5).

Eċċipjenti b'effett magħruf

Lactose

Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jieħdu dan il-prodott mediċinali.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Tolebrutinib jiġi metabolizzat l-aktar minn CYP2C8 u sa ċertu punt minn CYP3A4. Il-metabolit attiv M2 jiġi fformat minn tolebrutinib esklussivament permezz ta' CYP2C8 u jiġi metabolizzat l-aktar minn CYP3A4/5 u, sa ċertu punt, minn CYP2D6.

Inibituri qawwija jew moderati ta' CYP2C8

L-ġhoti fl-istess waqt ta' inibitur qawwi ta' CYP2C8 (gemfibrozil 600 mg darbtejn kuljum) zied l-AUC u s-C_{max} ta' tolebrutinib bi 8.4 drabi u 5.4 drabi aktar, filwaqt li l-AUC u s-C_{max} ta' M2 naqsu b'25 darba u b'50 darba, meta mqabbel ma' ġhoti darba ta' tolebrutinib fi stat mitmugħ. Ir-rilevanza klinika ta' din l-interazzjoni mhijiex ċerta. Bħala prekawzjoni, l-użu fl-istess waqt ta' inibituri qawwija ta' CYP2C8 (eż., gemfibrozil) jew inibituri moderati ta' CYP2C8 (eż., deferasirox,

letermovir, selpercatinib) ma' tolebrutinib għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.4). F'każ ta' stat magħruf ta' metabolizzatur dgħajef ta' CYP2C8 ta' pazjent, wieħed għandu joqgħod attent minhabba l-possibbiltà ta' bidliet fl-espożizzjoni għal tolebrutinib u M2.

Stimulaturi qawwija jew moderati ta' CYP3A/2C8

L-għoti fl-istess waqt ta' stimulator qawwi ta' CYP3A/2C8 (rifampicin 600 mg darba kuljum) naqqas kemm l-AUC u s-C_{max} ta' tolebrutinib b'6.2 drabi, filwaqt li l-AUC u s-C_{max} ta' M2 naqsu bi 2.4 drabi u 1.9 drabi f'individwi f'saħħithom. Efavirenz, l-istimulatur moderat ta' CYP3A/2C8, jista' wkoll inaqqas l-esponimenti għal tolebrutinib u l-metaboliti ta' M2. L-għoti fl-istess waqt ta' tolebrutinib ma' stimulatori qawwija ta' CYP3A/2C8 (eż., carbamazepine, phenytoin, rifampicin, St. John's wort) jew stimulatori moderati ta' CYP3A/2C8 (eż., bosentan, efavirenz, etravirine, nafcillin) għandu jiġi evitat. Jekk għal żmien qasir (<gimagh'tejn) irid jintuża stimulator moderat jew qawwi ta' CYP3A/2C8, it-trattament b'tolebrutinib jista' jitkompla (ara sezzjoni 4.4).

Immunosoppressanti

Għandu jkun hemm kawtela meta tuża mediċini immunosoppressanti oħra (eż., kortikosteroidi b'mod kroniku, mediċini antirewmatiki mhux bijoloġiċi u bijoloġiċi li jimmodifikaw il-marda [DMARDS, *non-biologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs*], mycophenolate mofetil, cyclophosphamide, azathioprine) fl-istess waqt ma' tolebrutinib (ara sezzjoni 4.4).

Tilqim

Is-sigurtà tat-tilqim b'tilqim ħaj attenwat jew tilqim ħaj (eż., tilqim tal-varicella zoster, tal-poljo mill-ħalq, tal-influenza mill-immnieħer) wara trattament b'tolebrutinib ma' għieħ studjat u għandu jiġi evitat minhabba r-riskju possibbli ta' infezzjonijiet. L-effikaċja ta' tilqim mhux ħaj tista' tonqos matul it-trattament b'tolebrutinib (ara sezzjoni 4.4).

Sustanzi kontra l-plejtlets jew antikoagulanti

Għandu jkun hemm kawtela meta tuża tolebrutinib fl-istess waqt ma' antikoagulanti (eż., warfarin, heparin, apixaban, rivaroxaban, edoxaban) jew sustanzi kontra l-plejtlets (eż., clopidogrel, ticagrelor, prasugrel) minhabba r-riskju ta' avvenimenti ta' ħruġ ta' demm. Jekk l-għoti tagħhom flimkien ma' jistax jiġi evitat, žid il-frekwenza tal-monitoraġġ għal sinjali u sintomi ta' ħruġ ta' demm (ara sezzjoni 4.4).

Substrati tat-trasportaturi

Tolebrutinib wera l-potenzjal li jinibixxi t-trasportaturi P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, u MATE1 *in vitro*. Hemm riskju possibbli ta' interazzjonijiet bejn mediċina u oħra, għalhekk, għandu jkun hemm kawtela meta tolebrutinib jingħata flimkien ma' substrati sensittivi għal P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, jew MATE1 b'firxa terapewtika stretta (eż. digoxin, cyclosporin, tacrolimus).

Inibituri qawwija ta' CYP3A

Ma kienu osservati l-ebda differenzi sinifikanti b'mod kliniku fil-farmakokinetika ta' tolebrutinib meta ingħata flimkien ma' inibitur qawwi ta' CYP3A (itraconazole 200 mg kuljum). L-għoti ta' tolebrutinib 60 mg wara l-ikel flimkien ma' itraconazole (200 mg OD × 4 ijiem) žied kemm l-AUC u s-C_{max} ta' tolebrutinib b'1.88 darbi kif ukoll l-AUC u s-C_{max} ta' M2 b'1.78 drabi. Ma huma meħtieġa l-ebda aġġustamenti fid-doża ta' tolebrutinib waqt l-għoti fl-istess waqt ma' inibituri qawwija ta' CYP3A.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Hemm disponibbli *data* limitata dwar l-użu ta' tolebrutinib f'nisa tqal. Tolebrutinib u/jew il-metaboliti tiegħu jgħaddu minn ġol-plaċenta fil-fniek. Studji f'annimali b'tolebrutinib ma jurux tossiċità fuq is-sistema riproduttiva. Madankollu m'hemmx informazzjoni biżżejjed fuq l-iżvilupp tal-embriju u tal-fetu dwar il-metabolit attiv M2, għalhekk, ma jistax jiġi eskluż riskju għat-tarbija mhix imwielda (ara sezzjoni 5.3). Cenrifki mhuwiex irrakkomandat matul it-tqala u f'nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal li ma jkunux qed jużaw kontraċezzjoni.

Treddigh

M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-eliminazzjoni ta' tolebrutinib jew il-metaboliti tiegħu fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx it-trattament, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament għall-mara.

Fertilità

L-effetti ta' Cenrifki fuq il-fertilità tal-bnedmin mhijiex magħrufa. Studji fl-annimali b'tolebrutinib u l-metabolit tiegħu M2 ma wrew l-ebda effetti avversi fuq il-fertilità (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Cenrifki m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi rrapportati b'mod komuni huma COVID-19 (25.5%) u infezzjonijiet finaħa ta' fuq tal-apparat tan-nifs (16.9%) (ara sezzjoni 4.4). L-aktar reazzjoni avversa komuni serja hija pulmonite ta' COVID-19 (1.1%).

Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

Reazzjonijiet avversi rrapportati b'tolebrutinib mill-provi kliniċi huma elenkati taħt fit-Tabella 2. Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont il-klassi tas-sistemi tal-organi MedDRA u l-kategoriji ta' frekwenza. Il-frekwenzi huma ddefiniti bħala komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10000$ sa $< 1/1000$), rari hafna ($< 1/10000$) u mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi humappreżentati skont is-serjetà tagħhom b'dawk l-aktar serji mniżżla l-ewwel.

Tabella 2: Reazzjonijiet avversi

Klassi tas-Sistemi tal-Organi MedDRA (SOC, System Organ Class)	Komuni hafna	Komuni
Infezzjonijiet u Infestazzjonijiet	COVID-19 ¹ Infezzjonijiet fil-parti ta' fuq tal-apparat tan-nifs ¹	Inflwenza Infezzjonijiet fil-parti ta' isfel tal-apparat tan-nifs u infezzjonijiet fil-pulmun ¹
Disturbi vaskulari		Żieda fit-tendenza li titbengel ² Petekje Tbengil
Disturbi gastrointestinali		Uġiġh fl-addome ¹
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider		Tnixxija qawwija ta' demm mal-menstrwazzjoni ²

Investigazzjonijiet		Żieda fil-livelli ta' Alanine aminotransferase (ALT) ³
---------------------	--	---

¹ Jinkludi ħafna termini preferuti.

² Ġabra ta' *data* mill-istudji kliniċi EFC16645 (HERCULES), EFC16033 (GEMINI I) u EFC16034 (GEMINI II)

³ ALT akbar minn 3 darbiet aktar mill-ULN.

Deskrizzjoni ta' għażla ta' reazzjonijiet avversi

Ħsara fil-fwied ikkawunata mill-medicina (DILI, Drug-induced liver injury)

Fl-istudju piviali EFC16645 (HERCULES), livelli ta' ALT oghla aktar minn 3 x il-limitu ta' fuq tan-normal (ULN, *upper limit of normal*) kienu osservati f'4.0% tal-pazjenti trattati b'tolebrutinib u 1.6% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu placebo. Fost is-754 pazjent trattati b'tolebrutinib, 0.5% kellhom livelli ta' ALT oghla aktar minn 20 x ULN, u 0.3% kellhom livelli ta' ALT oghla aktar minn 3 x ULN b'żidiet fl-istess waqt fil-bilirubina ta' aktar minn 2 x ULN, kollha mingħajr kawżi alternattivi ta' DILI u li kollha bdew fi żmien 3 xhur mill-bidu tat-trattament b'tolebrutinib. Fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti, l-enzimi tal-fwied tal-pazjent marru lura għan-normal b'mod spontanju mingħajr konsegwenzi wara t-twaqqif għalkollox ta' tolebrutinib. Pazjent wiehed żviluppa insuffiċjenza tal-fwied li kienet teħtieġ trapijant tal-fwied u sussegwentement miet minħabba kumplikazzjoni wara t-trapijant (ara sezzjoni 4.4).

Infezzjonijiet

Fl-istudju l-aktar importanti EFC16645 (HERCULES), 54.4% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu tolebrutinib kellhom infezzjonijiet b'5.2% jirrappurtaw infezzjonijiet severi (Grad 3 jew aktar) meta mqabbla ma' dawk trattati bi placebo (2.9%). L-aktar reazzjonijiet avversi komuni ta' infezzjoni kienu COVID-19 (25.5%) u infezzjonijiet fin-naħa ta' fuq tas-sistema respiratorja (16.9%). Fil-biċċa l-kbira ta' dawn il-pazjenti, is-sintomi għaddew mingħajr it-twaqqif permanenti ta' tolebrutinib. Madankollu, seħħ każ fatali wiehed ta' pulmonite (bil-batterji) f'pazjent b'diżabilità fi sfond ta' dewmien fl-ghoti tal-kura li kien trattat b'tolebrutinib 60 mg għal 1.8 snin (ara sezzjoni 4.4).

Petekje, zieda fit-tendenza li tibengel, tnixxija qawwija ta' demm tal-menstrwazzjoni, tbengil

Fl-istudju l-aktar importanti EFC16645 (HERCULES), 2.7% tal-pazjenti trattati b'tolebrutinib kellhom petekje, meta mqabbel ma' 0.3% ta' dawk fuq placebo, u 3.9% tal-pazjenti trattati b'tolebrutinib kellhom tbengil meta mqabbel ma' 1.1% ta' dawk fuq il-placebo. Fl-istudji kliniċi kollha EFC16645 (HERCULES), EFC16033 (GEMINI I) u EFC16034 (GEMINI II), 1.5% tal-pazjenti trattati b'tolebrutinib urew zieda fit-tendenza li jitbenglu, meta mqabbel ma' 0% ta' dawk fuq il-placebo u 0.3% ta' dawk fuq teriflunomide, u 1.7% tal-pazjenti trattati b'tolebrutinib kellhom tnixxija qawwija ta' demm tal-menstrwazzjoni meta mqabbla ma' 0.3% ta' dawk fuq il-placebo u 1% ta' dawk fuq teriflunomide. 1% tal-pazjenti bi tnixxija qawwija ta' demm tal-menstrwazzjoni żviluppaw ukoll anemija minn ħafifa sa moderata. L-ebda waħda minn petekje, tbengil, jew tnixxija qawwija tad-demm tal-menstrwazzjoni ma kienet assoċjata ma' tromboċitopenija fil-provi kliniċi. Il-parti l-kbira tal-kazijiet kienu ħfief. Pazjenti fuq trattamenti b'antikoagulanti jew kontra l-plejtlets, dawk bi storja sinifikanti ta' ħruġ ta' demm fi żmien is-sitt xhur ta' qabel it-test tad-dħul fil-provi, b'disturbi ta' ħruġ ta' demm, b'funzjoni ħażina tal-plejtlets, b'għadd tal-plejtlets inqas minn 150 000/mcL, jew operazzjoni serja fi żmien l-4 ġimgħat ta' qabel it-test tad-dħul fil-provi ġew esklużi mill-provi (ara sezzjoni 4.4).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Cenrifki 240 mg kuljum sa 14-il jum kien ittollerat tajjeb minn individwi adulti f'saħħithom. Is-sinjali u s-sintomi ta' doża eċċessiva b'tolebrutinib ma ġewx stabbiliti u ma hemm l-ebda trattament speċifiku għal doża eċċessiva. Pazjenti li jesperjenzaw doża eċċessiva għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib u provduti bi trattament xieraq ta' sostenn.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Immunosoppressanti, immunosoppressanti selettivi, kodici ATC: L04AA62

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Tolebrutinib huwa primarjament inibitur tat-tyrosine kinase ta' Bruton (BTK, *Bruton's tyrosine kinase*). Għalkemm il-mekkaniżmu preċiż li bih tolebrutinib jeżerċita l-effett terapewtiku tiegħu f' MS mhux mifhum kompletament, hemm xhieda li ssostni li huwa jinibixxi l-attivazzjoni taċ-ċelluli B, tal-makrofagi u l-mikroglia fil-periferija u fis-CNS.

Effetti farmakodinamiċi

Il-medjan tal-okkupanza ta' BTK fl-istat fiss fiċ-ċelluli mononukleari tad-demem periferali nżammet b'aktar minn 90% fuq perjodu ta' 24 siegħa f'individwi f'saħħithom mogħtija doża ta' 60 mg/jum ma' ikla.

Elettrofizjoloġija tal-qalb

L-effett ta' tolebrutinib u tal-metabolit attiv M2 fuq l-intervall QTc kien evalwat bl-użu tal-immudellar ta' *data* tal-konċentrazzjoni u l-effett fuq il-QTc miksub matul studju ta' Fażi 1 bi kwalità tajba ta' irrekordjar tal-ECG. Ma kien hemm l-ebda effetti fuq l-intervall QTc jew parametri oħra tal-ECG b'doži waħdiet sa 300 mg ta' tolebrutinib.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja ta' tolebrutinib f' SPMS ġiet evalwata f'pazjenti adulti fi studju wiehed l-aktar importanti b'għażla arbitrarja, b'żewġ gruppi, ikkontrollat bi placebo, bi grupp paralell, b'ħafna ċentri, immexxi minn avvenimenti, fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza kienet qed tintuża, l-istudju EFC16645 (HERCULES), b'tul ta' żmien varjabbli ta' trattament li kien ivarja minn madwar 24 sa 48 xahar.

Total ta' 1131 pazjent intaġġzlu b'mod arbitrarju 2:1 biex jew jirċievu tolebrutinib 60 mg kuljum (n=754) jew placebo jaqbel miegħu kuljum (n=377). Il-pazjenti kollha (b'età minn 18 sa 60 sena, it-tnejn inkluzi) kellhom dijanjosi preċedenti ta' sklerozi multipla li tirkadi u ttaffi (RRMS, *relapsing remitting multiple sclerosis*), dijanjosi attwali ta' SPMS, evidenza dokumentata ta' progressjoni tad-diżabilità osservata matul it-12-il xahar qabel l-eżami tad-dhul fl-istudju, linja bażi ta' 3 sa 6.5 fuq l-Iskala Mkabbra tal-Istat ta' Diżabilità (EDSS, *Expanded Disability Status Scale*), u n-nuqqas ta' rikaduta klinika għal tal-anqas 24 xahar. Ma kien hemm l-ebda esklużjonijiet abbażi tal-attivitajiet tal-MRI fil-linja bażi. Pazjenti b'ALT, AST, bilirubin totali aktar minn 1.5 x ULN (ħlief jekk minhabba s-sindromu ta' Gilbert jew disturb mhux marbut mal-fwied) jew ALP aktar minn 2 x ULN kienu esklużi. Evalwazzjonijiet newroloġiċi saru kull 12-il ġimgħa u fiż-żmien ta' suspett ta' rikaduta. MRIs tal-moħħ saru fil-linja bażi u fix-xhur 6, 12, 18, 24, 36, imbagħad kull sena sat-tmiem tal-istudju.

Il-karatteristiċi demografici u tal-marda fil-linja bażi kienu bbilanċjati bejn iż-żewġ gruppi ta' trattament. Fil-linja bażi, il-medja tal-età tal-pazjenti kienet 48.9 sena; 61.5% kienu nisa. Iż-żmien

medjan mill-bidu tas-sintomi ta' RRMS kien 16.2 sena u l-punteġġ medju ta' EDSS kien 5.5. Fil-linja bażi, 12.7% tal-pazjenti kellhom leżjoni T1 waħda jew aktar murija aktar ċari permezz ta' Gd.

Il-punt finali primarju kien iż-żmien għall-bidu ta' 6 xhur ta' progressjoni kkonfermata ta' diżabilità (CDP, *confirmed disability progression*). Progressjoni ta' diżabilità kienet iddefinita bħala żieda ta' punt 1.0 jew aktar mill-punteġġ ta' EDSS fil-linja bażi meta l-punteġġ ta' EDSS fil-linja bażi kien 5.0 jew anqas, jew b'0.5 punti jew aktar meta l-punteġġ ta' EDSS fil-linja bażi kien aktar minn 5.0. Il-progressjoni tad-diżabilità għet ikkunsidrata bħala kkonfermata meta ż-żieda fil-punteġġ ta' EDSS għet stabbilita f'vista skedata b'mod regolari tal-anqas 6 xhur wara d-dokumentazzjoni inizjali ta' deterjorament newroloġiku bl-istimi kemm tal-bidu kif ukoll ta' konferma ta' EDSS mingħajr l-ebda rikaduti fid-90 jum ta' qabel. Kejl ta' riżultati addizzjonali kien jinkludi leżjonijiet iperintensi ġodda jew li qed jikbru ta' T2, dewmien fil-progressjoni ta' diżabilità ikkonfermat mat-3 xhur, titjib ikkonfermat fid-diżabilità ta' 6 xhur (CDI, *confirmed disability improvement*), u żieda ta' 20% fit-test bil-hin ta' mixi ta' 25 pied (T25-FW, *timed 25-foot walk test*) u fit-test ta' tqegħid ta' ċombini f'9 toqbiet (9-HPT, *9 hole peg test*) ikkonfermati għal tal-anqas 3 xhur.

Abbażi ta' analiżi tat-tul ta' hin għal avveniment, ir-riskju ta' CDP ta' 6 xhur tnaqqas b'mod sinifikanti b'31% f'pazjenti trattati b'tolebrutinib meta mqabbel mal-placebo (ara Figura 1). Tolebrutinib naqqas ukoll b'mod sinifikanti ir-riskju ta' CDP ta' 3 xhur b'24%. Analizi tal-MRI uriet li l-pazjenti trattati b'tolebrutinib kellhom tnaqqis sinifikanti ta' 38% fin-numru medju aġġustat ta' leżjonijiet iperintensi ġodda u/jew li qed jikbru ta' T2 fis-sena meta mqabbla ma' pazjenti trattati bi placebo. Globalment, ir-riżultati tal-iskop finali sekondarju "iż-żmien sakemm bdiet tinżamm iż-żieda ta' 20% fin-9-HPT" ma laħqux sinifikat statistiku, "żmien sakemm bdiet tinżamm iż-żieda ta' 20% fit-T25-FW għal tal-anqas 3 xhur", u "CDI ta' 6 xhur", ma laħqux sinifikat statistiku formali abbażi ta' ordni ta' ttestjar ġerarkiku speċifikat minn qabel.

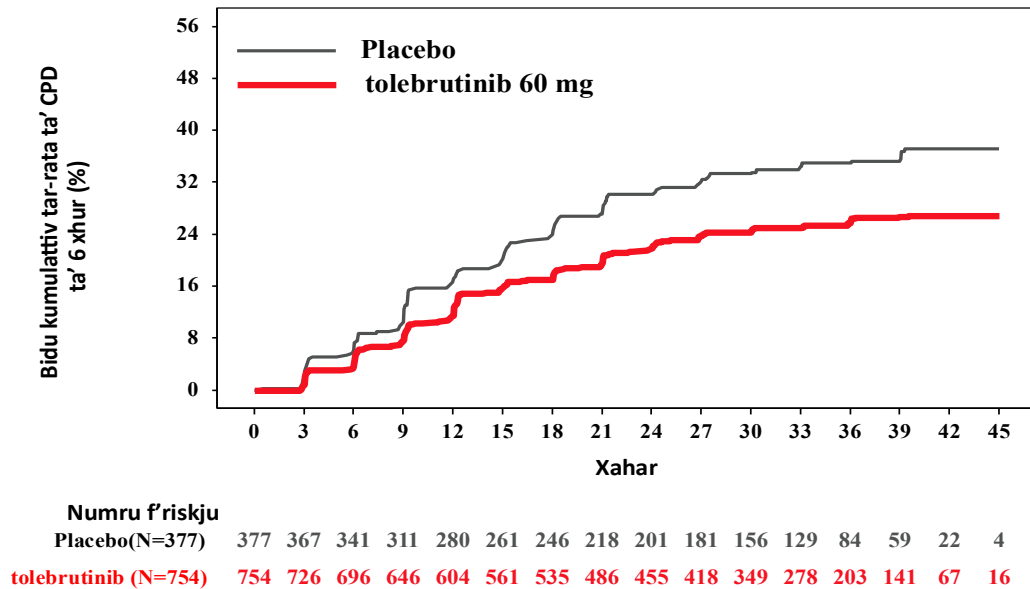
Riżultati ta' effikaċja aktar dettaljati huma pprezentati fit-Tabella 3 u l-kurvi Kaplan-Meier għal CDP wara 6 xhur huma provduti f'Figura 1.

Tabella 3 – Skopijiet finali kliniċi u tal-MRI f'pazjenti adulti b'SPMS għall-Istudju EFC16645 (HERCULES)

	Tolebrutinib 60 mg kuljum N = 754	Placebo N = 377
Riżultati kliniċi		
CDP ta' 6 xhur, Proporzjon ta' pazjenti	22.6%	30.7%
Proporzjon ta' Periklu (95% CI)	0.69 (0.55, 0.88)*	
CDP ta' 3 xhur, Proporzjon ta' pazjenti	27.6%	34.2%
Proporzjon ta' Periklu (95% CI)	0.76 (0.61, 0.94)*	
Żieda miżmuma ta' 20% f'9-HPT għal tal-anqas 3 xhur, Proporzjon ta' pazjenti	19.0%	19.6%
Proporzjon ta' Periklu (95% CI)	0.97 (0.74, 1.29)	
Żieda miżmuma ta' 20% f'T25-FW għal tal-anqas 3 xhur, Proporzjon ta' pazjenti	41.1%	49.6%
Proporzjon ta' Periklu (95% CI)	0.77 (0.64, 0.92)	
CDI ta' 6 xhur, Proporzjon ta' pazjenti	8.6%	4.5%
Proporzjon ta' Periklu (95% CI)	1.88 (1.10, 3.21)	
Skop finali bl-MRI		
Leżjonijiet iperintensi ġodda u/jew li qed jikbru ta' T2 fis-sena	1.8	2.9
Riskju relattiv (95% CI)	0.62 (0.43, 0.90)*	

* Ikkontrollat bil-multipliċità, statistikament sinifikanti

Figura 1: Studju EFC16645 (HERCULES) – Plot Kaplan-Meier tar-rata kumulattiva ta' incidenza tal-bidu ta' CDP ta' 6 xhur- popolazzjoni ITT



Tolebrutinib wera benefiċċju globali fuq iż-żmien għall-bidu ta' CDP ta' 6 xhur bil-leżjonijiet T1 murija aktar ċari permezz ta' Gd jew mingħajrhom fil-linja bażi, minkejja differenzi numerici fil-kobor tal-effetti miksuba tat-trattament. L-effett tat-trattament ta' tolebrutinib fuq iż-żmien tal-bidu ta' CDP ta' 6 xhur fis-sottogrupp ta' pazjenti bil-leżjonijiet T1 murija aktar ċari permezz ta' Gd fil-linja bażi (i.e. SPMS attiva) (N=142) (tnaqqis fir-riskju 65%, HR 0.35 [95% CI 0.18, 0.66]) kien numerikament akbar meta mqabbel ma' dak fis-sottogrupp ta' pazjenti mingħajr leżjonijiet T1 murija aktar ċari permezz ta' Gd fil-linja bażi (i.e. SPMS li mhijiex attiva) (N=989) (tnaqqis fir-riskju 22%, HR 0.78 [95% CI 0.60, 1.01]).

L-istudji EFC16033 (GEMINI I) u EFC16034 (GEMINI II) kienu studji b'għażla arbitrarja, fejn l-individwi rċievew żewġ trattamenti attivi jew żewġ placebo u fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza kienet il-medicina u liema kien il-placebo, ikkontrollati b'mod attiv b'teriflunomide f'pazjenti bi sklerozi multipla li tirkadi (RMS, *relapsing multiple sclerosis*). Madwar 99% tal-pazjenti inkluzi kienu dijanjostikati b'RRMS u madwar 1% b'SPMS. Iż-żewġ studji ma kisbux l-għan primarju tagħhom li juru titjib sinifikanti fir-rati annwalizzati ta' rikaduta (ARR, *annualised relapse rates*) meta mqabbla ma' teriflunomide. Analizi speċifikata minn qabel ta' data miġbura miż-żewġ studji wriet tnaqqis ta' 29% fir-riskju relattiv wara 6 xhur fid-Dizabilità Kkonfermata li Marret għall-Agħar (CDW, *Confirmed Disability Worsening*) għal tolebrutinib meta mqabbel ma' teriflunomide (HR 0.71 [95% CI 0.53, 0.95]), b'77.9% tal-avvenimenti CDW f'6 xhur jirrapprezentaw progressjoni indipendenti mill-attività ta' rikaduta (PIRA- *progression independent of relapse activity*) definita bħala n-nuqqas ta' rikaduti vverifikati fi żmien 90 jum qabel jew wara mad-dizabilità bdiet tmur għall-agħar.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-rizultati tal-istudji b'tolebrutinib f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika għat-trattament ta' sklerozi multipla (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' tolebrutinib ġiet studjata f'individwi f'saħħithom u f'pazjenti b'MS. Il-valuri tal-medja tal-koncentrazzjoni massima (C_{max} , *maximum plasma concentration*) u tal-AUC ta' tolebrutinib fil-plażma żidiedu aktar minn fi proporzjon mad-doża b'doži bejn 5 u 60 mg, iżda kienu qrib dak fi proporzjon mad-doża għal doži bejn 60 u 300 mg. Bid-doża rrakkomandata ta' 60 mg kuljum ma' ikla, il-medja fl-istat fiss (% koeffiċjent ta' varjazzjoni [CV , *coefficient of variation*]) u l-ogħla koncentrazzjoni fil-plażma (C_{max}) għal tolebrutinib kienu 29.6 (60%) ng•siegħa/mL u 9.94 (62%) ng/mL, rispettivament, u għall-metabolit M2 kienu 84.6 (62%) ng•siegħa/mL u 27.5 (59%) ng/mL, rispettivament. Il-metabolit M2 jiċċirkola f'esponiment li jvarja bejn 2.4 sa 6.5 drabi aktar mis-sustanza oriġinali u jesebixxi qawwa tal-irbit kovalenti simili għal tolebrutinib fil-livell nanomolari fuq BTK.

Assorbiment

Il-bijodisponibilità orali assoluta ta' tolebrutinib wara doża waħda ta' 60 mg mill-ħalq ma' ikla kienet 10.3%, żdiedet b'darbtejn aktar meta mqabbla mal-istat ta' sawm. L-għoti ta' doża waħda ta' 60 mg mill-ħalq fi stat mitmugħ wassal għal-żieda fl-esponiment għal tolebrutinib b'1.77 drabi bl-ebda żieda fl-esponiment għall-metabolit M2. Iż-żmien medjan biex tintlaħaq is- C_{max} ta' tolebrutinib u M2 kien madwar 1.3 sigħat fil-popolazzjonijiet kollha studjati).

Distribuzzjoni

Il-volum ta' distribuzzjoni ta' tolebrutinib fl-istat fiss kien madwar 255 L. Il-porzjon mhux marbut ta' tolebrutinib u M2 *in vitro* kien ivarja minn 11.1 sa 12.5 % u minn 8.65 sa 38%, rispettivament. F'individwi f'saħħithom, tolebrutinib u l-metabolit M2 jidhru fil-fluwidu tal-moħħ u s-sinsla (CSF, *cerebrospinal fluid*), bi proporzjon medju bejn is-CSF u l-plażma sa 1.16 u 0.45, rispettivament.

Metaboliżmu

Tolebrutinib huwa l-bieċa l-kbira metabolizzata minn CYP2C8 u sa ċertu punt minn CYP3A4. Il-metabolit M2 jiġi ffurmat minn tolebrutinib esklussivament permezz ta' CYP2C8 u jiġi metabolizzata l-aktar minn CYP3A4/5 u sa ċertu punt minn CYP2D6. M2 jiċċirkola b'esponiment 2.4 sa 6.5 drabi aktar mis-sustanza oriġinali u jesebixxi qawwa tal-irbit kovalenti simili għal tolebrutinib fil-livell nanomolari fuq BTK.

Eliminazzjoni

Wara doži waħdiet sa 300 mg u doži ripetuti sa 240 mg, il-*half-lives* terminali għal tolebrutinib u M2 kienu jixxiebhu (4.4 sa 7.8 siegħa) u ma varjawx skont id-doża wara għoti ta' doża waħda u doži ripetuti darba kuljum, mingħajr l-ebda akkumulazzjoni li seta' jitkejjel wara għoti ripetuti.

Tneħħija

Wara doża waħda ta' 60 mg ta' tolebrutinib radjutikkettat f'individwi f'saħħithom, aktar minn 90% tad-doża ġiet irkuprata fi żmien 216-il siegħa, bil-parti l-kbira (85%) tar-radjuattività miġbura fi żmien 72 siegħa. 78% tad-doża ġiet irkuprata fl-ippurgar u 14% tad-doża ġiet irkuprata fl-awrina. Tolebrutinib mhux mibdul kien jgħodd 3.8% tad-doża radjutikkettata mneħħija fl-ippurgar u xejn fl-awrina.

Karatteristiċi fi gruppi speċifiċi ta' pazjenti

Sess tal-persuna, piż tal-ġisem, razza u anzjani

Abbażi ta' statistiċi deskrittivi fuq konċentrazzjonijiet farmakokinetiċi osservati fuq il-pazjenti, is-sess tal-persuna, l-età (fuq il-firxa minn 18 sa 76 sena), il-piż tal-ġisem (fuq il-firxa minn 37 sa 143 kg), u r-razza ma kellhom l-ebda effett ta' sinifikat fuq il-farmakokinetika ta' tolebrutinib.

Indeboliment tal-kliwi

Wara doża waħda ta' 60 mg ta' tolebrutinib mill-ħalq f'kundizzjoni mitmugħa f'individwi b'indeboliment sever tal-kliwi (GFR anqas minn 30 mL/min) li ma jeħtiġux id-dijalisi, is- C_{max} u l-AUC ta' tolebrutinib totali u mhux marbut fil-parteciċipanti kienu kemxejn oġhla (≤ 1.6 drabi) meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni normali tal-kliwi. Is- C_{max} ta' M2 totali u mhux marbut kienu jixxiebhu, u l-AUC kienu kemxejn oġhla (≤ 1.2 drabi). Hemm *data* limitata ħafna f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi. Tolebrutinib ma kienx studjat f'pazjenti li kienu jeħtieġu d-dijalisi (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-fwied

Wara doża waħda ta' 60 mg ta' tolebrutinib mill-ħalq f'kundizzjoni ta' teħid ta' ikel f'individwi b'indeboliment ħafif tal-fwied, l-AUC ta' tolebrutinib u l-AUC ta' M2 totali u mhux marbut kienu jixxiebhu (bejn 0.87 drabi u 1.26 drabi). Ma saru l-ebda studji formali biex jeżaminaw l-effetti ta' indeboliment moderat jew sever tal-fwied fuq il-farmakokinetika ta' tolebrutinib. Tolebrutinib huwa kontraindikata f'pazjenti b'indeboliment moderat jew sever tal-fwied u f'pazjenti b'ALT jew AST aktar minn 1.5 x ULN, alkaline phosphatase aktar minn 2 x ULN (ħlief jekk spjegat minn disturb kroniku stabbli tal-fwied) jew bilirubin totali aktar minn 1.5 x ULN (ħlief jekk minħabba s-sindromu ta' Gilbert jew disturb mhux marbut mal-fwied) fil-linja bażi (ara sezzjonijiet 4.2, 4.3 u 4.4).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tossiċità minn doži ripetuti

Fil-firien, tossiċità li tillimita d-doża kienet osservata fl-istudju ta' 6 xhur ta' tolebrutinib mill-ħalq dwar it-tossiċità, li kien jikkonsisti f'effetti fuq is-sistema immuni (tnaqqis fir-rispons tal-antigen u zieda fis-suxxettibilità għal parassiti fir-rektum), emorragija f'diversi tessuti u organi (inkluż ħruġ ta' demm intraokulari), u feriti fil-ġilda. Sejbiet mikroskopiċi fil-frixa (fibrozi, infjammazzjoni kronika u emorragiji) ikkorelataw ma' tossiċità fil-frixa speċifika għall-ispeċi ta' inibituri ta' BTK fil-firien. B'mod ġenerali, it-tossiċitajiet kienu osservati bl-inqas doża mogħtija li tikkorrispondi għal 23 u 29 darba aktar mill-AUC fl-istat fiss bl-oġhla doża rakkomandata fil-bniedem (MRHD, *maximum recommended human dose*), fil-firien irġiel u nisa.

Fi studju dedikat ta' 6 xhur dwar it-tossiċità b'għoti mill-ħalq tal-metabolit M2 lill-firien, ġew osservati tossiċitajiet simili għal dawk ta' tolebrutinib bl-anqas doża mogħtija, li tikkorrispondi għal 6 darbiet u 12-il darba aktar mill-AUC ta' M2 fl-istat fiss bl-MRHD ta' tolebrutinib fil-firien irġiel u nisa.

Fl-istudju ta' sentejn dwar il-hila li tolebrutinib jikkawża kanċer fil-firien, seħħew emorragiji, feriti fil-ġilda, effetti fuq is-sistema immuni, u sejbiet fil-frixa bl-inqas doża mogħtija li tikkorrispondi għal 1.2 u 4.4 drabi aktar mill-AUC fl-istat fiss bl-MRHD, fil-firien irġiel u nisa. Zieda fil-mortalità seħħet fil-firien irġiel b'espożizzjonijiet 10 darbiet aktar mill-AUC fl-istat fiss fil-bniedem bl-MRHD, l-aktar b'riżultat ta' ewtanasje prematura minħabba emorragiji severi ġewwa l-ġhajj. Meta jittieħdu flimkien, dawn is-sejbiet jindikaw li trattament fit-tul ta' tolebrutinib jidher li jbaxxi l-margini tal-espożizzjoni għal tossiċitajiet tal-qasam kliniku rilevanti ta' thassib.

Fl-istudju ta' 9 xhur dwar it-tossiċità ta' tolebrutinib fil-klieb, deheret zieda mhux avversa fit-tendenza għal emorragija f'ħafna organi minn 15-il darba aktar mill-AUC fl-istat fiss bl-MRHD.

Effett tossiku fuq il-ġeni u l-possibbiltà li jikkawża kanċer

Ma deheret l-ebda possibbiltà li tolebrutinib jew il-metabolit M2 tiegħu ikollhom effett tossiku fuq il-ġeni jew jikkagunaw kanċer abbażi ta' studji konvenzjonali *in vitro* u *in vivo*.

Effett tossiku fuq ir-riproduzzjoni

Ma kienu osservati l-ebda effetti ta' tolebrutinib fuq l-iżvilupp tas-sistema riproduttiva, tal-embriju u tal-fetu u ta' qabel u wara t-twelid fil-firien u l-fniek b'espożizzjonijiet b'mod suffiċjenti iżjed mill-espożizzjoni fil-bniedem (>100 darba aktar mill-AUC fl-istat fiss bl-MRHD).

Madankollu, f'espożizzjoni klinikament rilevanti tal-metabolit M2, giet innotata ossifikazzjoni tal-hyoid li ma kinitx kompluta u li hija dipendenti fuq id-doża, f'studju ta' tolebrutinib fil-fniek dwar l-iżvilupp embriju-fetali (1.3 darbiet l-AUC ta' M2 fl-istat fiss fl-MRHD ta' tolebrutinib). Ir-rilevanza għall-bniedem mhijiex magħrufa.

Ma dehru l-ebda effetti bijoloġiċi ta' sinifikat tal-metabolit M2 wara għoti dirett mill-ħalq fl-istudji dwar il-fertilità jew l-iżvilupp qabel u wara t-twelid fil-firien b'espożizzjonijiet rilevanti b'mod kliniku.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Lactose monohydrate
Microcrystalline cellulose
Hypromellose
Crospovidone Tip A
Magnesium stearate

Kisja tal-pillola

Hypromellose
Titanium dioxide
Iron oxide isfar (E172)
Iron oxide aħmar (E172)
Macrogol - polyethylene glycol (400)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħżinx f'temperatura aktar minn 30°C.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji tal-polyamide/aluminium/poly(vinyl chloride) – aluminju imdaħħlin f'portafolli (7 jew 28 pillola miksijin b'rita) u ppakkjati f'kaxxi tal-kartun li fihom 7 pilloli, 28, u 98 pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali ghar-rimi u għal immaniġġar iehor

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250, Gentilly
Franza

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni:

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GTAL-AWTORIZ FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Sanofi S.r.l.
Strada Statale 17 Km 22
Scoppito
67019
L-Italja

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fil-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

• Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji

Qabel it-tnedija ta' Cenrifki f'kull Stat Membru, id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq (MAH) għandu jaqbel dwar il-kontenut u l-format tal-programm edukattiv, inkluż il-mezz ta' komunikazzjoni, il-modalitajiet ta' distribuzzjoni u kwalunkwe aspett ieħor tal-programm, mal-Awtorità Kompetenti Nazzjonali.

Il-programm edukattiv huwa mmirat biex jimminimizza r-riskju ta' hsara fil-fwied ikkaġunat mill-mediċina (DILI- *drug-induced liver injury*).

L-MAH għandu jassigura li f'kull Stat Membru fejn Cenrifki qieghed fis-suq, il-professjonisti fil-kura tas-saħħa kollha u l-pazjenti li huma mistennija li jordnaw, jagħtu jew jużaw Cenrifki jkollhom aċċess għal/jiġu pprovduti bil-pakkett edukattiv li ġej:

- Materjal edukattiv għall-professjonisti fil-kura tas-saħħa (HCPs-*health care professionals*)
- Materjal edukattiv għall-pazjenti

1. Materjal edukattiv għall-HCP:

- Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC).
- Gwida għal min se jagħmel ir-riċetta.

1.1. Gwida għal min se jagħmel ir-riċetta:

Il-Gwida għal min se jagħmel ir-riċetta tinkludi l-punti ewlenin li ġejjin:

- Lista ta' kontraindikazzjonijiet.
- Informazzjoni rilevanti dwar ir-riskju ta' DILI, il-monitoraġġ u l-immaniġġjar tiegħu:
 - Sfond:
 - DILI klinikament sinifikanti ġie rrapportat f'provi kliniċi ta' Fazi 3 b'tolebrutinib, inkluż pazjent wieħed li żviluppa insufficjenza tal-fwied li rriżultat f'trapjant u sussegwentement miet minhabba komplikazzjoni ta' wara t-trapjant.
 - Incidenza ta' każijiet b'żieda fl-alanine transaminase (ALT) fis-serum fil-provi kliniċi, konsistenti mal-informazzjoni fl-SmPC.
 - Il-każijiet kollha ta' żidiet fl-ALT >20 x il-limitu ta' fuq tan-normal (ULN-*upper limit of normal*) jew żidiet fl-ALT >3 x ULN flimkien ma' żidiet fl-istess hin ta' bilirubin >2 x ULN seħħew fi żmien 12-il ġimgħa mill-bidu tat-trattament b'tolebrutinib.
 - Il-ġustifikazzjoni għall-monitoraġġ ta' kull ġimgħa għall-ewwel 12-il ġimgħa.
 - Fil-bidu tat-trattament:
 - Ikseb il-livelli tat-transaminase fis-serum u tat-total ta' bilirubin qabel ma jinbeda t-trattament imbagħad kull ġimgħa għall-ewwel 12-il ġimgħa, kull xahar mir-4 xahar sat-12-il xahar, imbagħad kull 6 xhur mit-12-il xahar sal-24 xahar ta' terapija b'tolebrutinib:
 - Ikkunsidra aktar monitoraġġ meta tolebrutinib jingħata ma' prodotti mediċinali oħra li jistgħu jkunu epatotossiċi.
 - Waqt it-trattament:
 - Segwi l-azzjonijiet irrakkomandati (li jinkludu modifikazzjonijiet fit-terapija) għall-immaniġġjar ta' transaminases għoljin u sintomi li huma indikattivi ta' disfunzjoni epatika.
 - Evita l-użu ta' supplimenti magħmulin mill-ħxejjex jew li jsaħħu d-dieta li għandhom il-potenzjal li jkunu epatotossiċi.
- Informazzjoni importanti li għandek tikkomunika lill-pazjent:
 - Ipprovi l-Gwida għall-Pazjent lill-pazjent u informa l-pazjent li inkluż fil-pakkett hemm Kard għall-Pazjent u li l-pazjent għandu jgħorr din il-kard miegħu il-hin kollu waqt it-trattament.
 - Eduka l-pazjent dwar l-importanza li jsiru t-testijiet tat-transaminase fis-serum u tat-total tal-bilirubin qabel ma tinbeda t-terapija b'tolebrutinib, imbagħad kull ġimgħa għall-ewwel 12-il ġimgħa, kull xahar mir-4 xahar sat-12-il xahar, imbagħad kull 6 xhur mit-12-il xahar sal-24 xahar.
 - Eduka l-pazjent dwar is-sinjali u s-sintomi ta' ħsara fil-fwied.
 - Eduka l-pazjent dwar l-importanza li tavża t-tabib f'każ li l-enzimi tal-fwied jogħlew.
 - Eduka l-pazjent dwar l-importanza li tavża t-tabib f'każ ta' sinjali ta' DILI.
 - Eduka l-pazjent biex minnufih jinforma t-tabib f'każ li jinqabeż xi test tal-funzjoni tal-fwied.
 - Eduka l-pazjent biex jevita l-użu ta' supplimenti magħmulin mill-ħxejjex jew li jsaħħu d-dieta li għandhom il-potenzjal li jkunu epatotossiċi

2. Materjal edukattiv għall-pazjent

- Fuljett ta' tagħrif
- Gwida għall-Pazjent
- Kard għall-Pazjent

2.1. Gwida għall-Pazjent:

Il-Gwida għall-Pazjent tinkludi l-punti ewlenin li ġejjin:

- Rakkomandazzjoni biex jinqraw l-fuljett ta' tagħrif u l-Gwida għall-Pazjent qabel ma jinbeda t-trattament.
- Deskrizzjoni dwar ir-riskju ta' DILI.
- Deskrizzjoni dwar is-sinjali u s-sintomi ta' DILI.
- Deskrizzjoni tal-aħjar kors t'azzjoni jekk jipprezentaw ruħhom is-sinjali u s-sintomi ta' DILI.
- L-importanza u l-ħtieġa li jsiru t-testijiet tat-transaminase fis-serum u tat-total tal-bilirubin qabel ma tinbeda t-terapija b'tolebrutinib, imbagħad kull ġimgħa għall-ewwel 12-il ġimgħa, kull xahar mir-4 xahar sat-12-il xahar, imbagħad kull 6 xhur mit-12-il xahar sal-24 xahar.
- Informa minnufih lit-tabib f'każ li jinqabeż xi test tal-funzjoni tal-fwied..

2.2. Kard għall-Pazjent:

Il-Kard għall-Pazjent (imdaħħla f'kull pakkett, flimkien mal-fuljett ta' tagħrif) issegwi t-tikkettar tal-prodott u tinkludi l-punti ewlenin li ġejjin:

- Fakkar il-pazjent li tolebrutinib jista' jikkawża problemi serji fil-fwied u jeħtieġ li jsegwi b'mod strett il-monitoraġġ regolari tal-funzjoni tal-fwied.
- Is-sintomi jistgħu jinkludu għeja, dardir, rimettar, uġiġħ fl-addome, deni, raxx jew ħakk fil-ġilda, nuqqas t'aptit jew interess fl-ikel, awrina skura jew sfurija fil-ġilda jew fl-għajnejn.
- Fittex għajnuna jew parir mediku minnufih jekk isehħu sintomi ta' problemi fil-fwied.
- Jiġu inkluzi d-dettalji ta' kuntatt tat-tabib li qed jordna l-medicina

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Cenrifki 60 mg pilloli miksijin b'rita
tolebrutinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 60 mg ta' tolebrutinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll lactose.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksijin b'rita

7 pilloli miksijin b'rita
28 pillola miksijin b'rita
98 pillola miksijin b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx 'il fuq minn 30°C.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Franza

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/25/2011/001 (7 pilloli miksijin b'rita)
EU/1/25/2011/002 (28 pillola miksijin b'rita)
EU/1/25/2011/003 (98 pillola miksijin b'rita)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Cenrifki 60 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT INTERMEDJU

PORTAFOLL

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Cenrifki 60 mg pilloli miksijin b'rita
tolebrutinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 60 mg ta' tolebrutinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll: lactose.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksijin b'rita

7 pilloli miksijin b'rita

28 pillola miksijin b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali

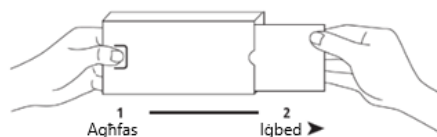
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Istruzzjonijiet biex tiftah:

Aghfas 'l isfel fejn hemm 1 u fl-istess ħin iġbed fejn hemm 2.

Aghfas u zomm hawn

Iġbed il-kard tal-folja 'l barra



6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx 'il fuq minn 30°C.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Franza

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/25/2011/001 (7 pilloli miksijin b'rita)
EU/1/25/2011/002 (28 pillola miksijin b'rita)
EU/1/25/2011/003 (98 pillola miksijin b'rita)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Cenrifki 60 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI

KARD TAL-FOLJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Cenrifki 60 mg pilloli miksijin b'rita
tolebrutinib

Użu orali

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

Sanofi Winthrop Industrie

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

Ġranet tal-kalendarju

It-Tnejn

It-Tlieta

L-Erbgħa

Il-Ħamis

Il-Ġimgħa

Is-Sibt

Il-Ħadd

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA FOJL TAL-ALUMINJU

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Cenrifki 60 mg pilloli miksijin b'rita
tolebrutinib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Sanofi Winthrop Industrie

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

Kard tal-Pazjent

Naħa ta' quddiem tal-kard

Kard tal-Pazjent - Cenrifki (tolebrutinib)

Din il-kard fiha informazzjoni importanti dwar tolebrutinib. Ġorrha miegħek il-ħin kollu. Aqra l-fuljett ta' tagħrif u l-gwida għall-pazjent sew qabel l-użu.

Din il-mediċina tista' tikkawża problemi serji fil-fwied. It-tabib tiegħek irid jiċċekkja li l-fwied tiegħek qed jaħdem sew. Trid tlesti t-testijiet tad-demm li ġejjin:

- **Qabel ma jinbeda t-trattament**
- **Darba kull 7 ijiem** għall-ewwel 12-il ġimgħa,
- **Darba fix-xahar** mir-4 xahar sat-12-il xahar,
- **Kull 6 xhur** mit-12-il xahar sal-24 xahar.

Irreferi għall-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni dwar is-sigurtà

Naħa ta' wara tal-kard

Is-sinjali u s-sintomi ta' problemi fil-fwied:

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk għandek sintomi bħal għeja, dardir, rimettar, uġiħ fl-addome, deni, raxx jew ħakk fil-ġilda, nuqqas t'aptit jew interess fl-ikel, awrina skura jew sfurija fil-ġilda jew fl-għajnejn.

Mediċini oħra inklużi s-supplimenti:

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra, speċjalment dawk li jistgħu jaffettwaw il-fwied tiegħek, inklużi supplimenti magħmula mill-ħxejjex u dawk biex isaħħu d-dieta. Jekk m'intix ċert/a, kellem lit-tabib tiegħek.

Isem tat-tabib li qed jordna l-mediċina:

Numru tat-telefown tat-tabib li qed jordna l-mediċina:

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Cenrifki 60 mg pilloli miksjin b'rita tolebrutinib

▼ Din il-medicina hija sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għiet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Cenrifki u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Cenrifki
3. Kif għandek tiehu Cenrifki
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif tahžen Cenrifki
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Cenrifki u għalxiex jintuza

Cenrifki fih is-sustanza attiva tolebrutinib. Huwa inibitur ta' protein kinase, li huwa tip ta' sustanza li taġġusta s-sistema immunitarja.

Cenrifki jintuza fl-adulti għat-trattament ta' sklerozi multipla progressiva sekondarja (SPMS- *secondary progressive multiple sclerosis*) li ma kellhom ebda rikaduta fl-aħħar sentejn.

L-isklerozi multipla (MS-*multiple sclerosis*) taffettwa s-sistema nervuza ċentrali, speċjalment in-nervituri fil-moħħ u fis-sinla tad-dahar. Fl-MS, is-sistema immunitarja (is-sistema ta' difiża tal-ġisem) ma taħdimx sew u tattakka s-saff protettiv (li jissejjaħ *myelin sheath*) madwar iċ-ċelluli tan-nerv u tikkawza infjammazzjoni li twaqqaf in-nervituri milli jaħdmu kif suppost. Sklerozi multipla progressiva sekondarja (SPMS) hija deskritta bħala stadju tal-marda li jsegwi perjodu inizjali ta' MS f'rikaduta (RMS - *relapsing MS*) u hija kkaratterizzata minn funzjoni newroloġika li b'mod gradwali u kostanti qiegħda tmur għall-aġħar u b'żieda fid-diżabilità.

Għalkemm m'hemmx għarfien sew ta' kif jaħdem tolebrutinib, is-sustanza attiva f' Cenrifki, huwa maħsub li huwa mmirat għal ċelluli speċifiċi immunitarji fis-sistema nervuza ċentrali, magħrufa bħala ċelluli B u *microglia*. Dan huwa maħsub li jnaqqas l-attivazzjoni tas-sistema immunitarja u jippreveni l-infjammazzjoni kkawzata mill-MS, li jnaqqas il-progressjoni tal-marda.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Cenrifki

Tihux Cenrifki:

- jekk inti allergiku għal tolebrutinib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- jekk għandek problemi moderati jew severi fil-fwied.
- jekk għandek sistema immunitarja mdgħajfa b'mod sever (eż. jekk għandek is-sindromu tal-immunodeficienza akkwizita (AIDS), mard tal-mudullun tal-għadam, jew infezzjonijiet severi li mhumiex taħt kontroll).

Jekk m'intix ċert/a, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek qabel tieħu din il-medicina.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek qabel tieħu Cenrifki:

- jekk tbat mill-mard tal-fwied
- jekk qed tieħu jew tippjana li tieħu medicini oħra li jaffettwaw il-fwied tiegħek, speċjalment matul l-ewwel 12-il ġimgħa ta' trattament b'Cenrifki. Jista' jkun li t-tabib tiegħek ikollu bżonn jikkunsidra għazliet oħra għal dawn il-medicini.
- jekk qed tuża jew tippjana li tuża supplimenti ta' hxejjex jew biex isaħħu d-dieta. Xi wħud minn dawn għandhom il-potenzjal li jaffettwaw il-fwied tiegħek u għandek tevita l-użu tagħhom waqt li qed tieħu Cenrifki.
- jekk għandek infezzjoni jew m'intix kapaci tiġġieled l-infezzjonijiet (ara sezzjoni 2 'Infezzjonijiet').
- jekk se tieħu tilqima (ara sezzjoni 2 'Tilqim').
- jekk għandek disturb tal-fsada, dan l-aħħar kellek xi operazzjoni jew għandek wahda ppjanata, jew qed tieħu medicini li jistgħu jżidu r-riskju ta' fsada (ara sezzjoni 2 'Medicini oħra u Cenrifki').
- jekk għandek passat mediku ta' tahbit tal-qalb li mhuwiex regolari speċjalment fibrillazzjoni atrijali.
- jekk għandek jew kellek hsibijiet biex twegġa' jew toqtol lilek innifsek. Inti (jew min qed jieħu hsiebek) għandek tikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok minn dawn il-hsibijiet.
- jekk qed tieħu medicini li jistgħu jaffettwaw il-livelli ta' Cenrifki fid-demm tiegħek (ara sezzjoni 2 'Medicini oħra u Cenrifki')

Din il-medicina tista' tkun il-kawża li l-fwied tiegħek ma jahdimx kif suppost, speċjalment fl-ewwel 12-il ġimgħa. Għarraf lit-tabib tiegħek minnufih jekk għandek sinjali li jistgħu jindikaw problemi potenzjali fil-fwied bħal:

- għeja
- dardir
- rimettar
- uġiġħ fl-addome (iż-żaqq)
- deni
- raxx jew ħakk fil-ġilda
- nuqqas t'aptit jew nuqqas fl-interess għall-ikel
- awrina skura
- sfurija tal-ġilda jew tal-għajnejn (suffejra)

Sabiex jgħinek tnaqqas ir-riskju ta' problemi fil-fwied, min qed jipprovdule il-kura tas-saħħa se jagħmillek test tad-demm biex jiċċekkja l-fwied tiegħek:

- qabel ma tibda tieħu din il-medicina,
- wara li tibda tieħu din il-medicina,
 - darba kull 7 ijiem għall-ewwel 12-il ġimgħa,
 - imbagħad darba fix-xahar mir-4 xahar sat-12-il xahar,
 - imbagħad darba kull 6 xhur mit-12-il xahar sal-24 xahar,
 - imbagħad minn hawn 'il quddiem, min qed jipprovdule il-kura tas-saħħa se javżak meta għandek tagħmel appuntament għal testijiet tad-demm futuri u kemm-il darba dawn għandhom isiru.

Jekk ikollok tiegħaf tiegħu Cenrifki minhabba riżultati tat-test tal-fwied li ma jkunux normali, jew jekk ikun hemm interruzzjoni fit-trattament tiegħek ta' sena jew aktar, għandek tibda l-iskeda tat-test tad-demmm inniżżla hawn fuq mill-bidu meta terġa' tibda t-trattament b' Cenrifki.

Jekk taqbeż test tad-demmm skedat, għarraf minnufih lit-tabib tiegħek u erġa' għamel appuntament għat-test tad-demmm mill-aktar fis possibbli.

Infezzjonijiet

- Kellem lit-tabib tiegħek qabel tiegħu Cenrifki jekk għandek infezzjoni jew m'intix kapaċi tiġġieled l-infezzjonijiet. Cenrifki jista' jagħmlek aktar suxxettibbli għall-infezzjonijiet. Jekk għandek infezzjoni attiva, m'għandekx tibda tiegħu Cenrifki sakemm l-infezzjoni ma tkunx għaddiet.
- Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tiżviluppa xi sinjali jew sintomi ta' infezzjoni bħal sogħla, imnieher miżdud jew inixxi, griżmejk juġġhuk jew ugiġh ta' ras, waqt it-trattament b' Cenrifki. It-tabib tiegħek se jevalwak u jista' jkollu bżonn iwaqqaflek b' mod temporanju t-trattament jekk tiżviluppa infezzjoni serja.
- Mediċini li jistgħu jdgħajfu s-sistema immunitarja tiegħek (bħal immunosuppressanti), jistgħu jżidu r-riskju li jkollok infezzjonijiet meta jintużaw flimkien ma' Cenrifki (ara sezzjoni 2 'Mediċini oħra u Cenrifki'). It-tabib tiegħek se jagħtik parir dwar l-aktar kors t'azzjoni xieraq jekk ikollok bżonn tiegħu dawn il-mediċini waqt li tkun fuq trattament b' Cenrifki.

Tilqim

- Għid lit-tabib tiegħek jekk reċentement ingħatajt xi vaċċin jew se jingħatalek wiehed fil-futur qarib.
- Trid tevita tilqim b' vaċċini ħajjin jew ħajjin attenwati waqt it-trattament b' Cenrifki, peress li jistgħu jagħmluk aktar suxxettibbli li jkollok infezzjonijiet (ara sezzjoni 2 'Mediċini oħra u Cenrifki').
- Jekk għandek bżonn vaċċin ħaj jew ħaj attenwat, għandu jingħatalek mill-anqas xahrejn qabel ma tibda t-trattament b' Cenrifki.
- Cenrifki jista' jaffettwa kemm jaħdmu sew vaċċini li mhumiex ħajjin. It-tabib tiegħek jista' jagħtik parir biex tlesti t-tilqim kollu rakkomandat li mhuwiex ħaj qabel ma tibda t-trattament b' Cenrifki.

Gwida għall-pazjent

It-tabib tiegħek se jagħtik gwida għall-pazjent li fiha informazzjoni importanti dwar is-sigurtà li trid tkun konxju minnha waqt li qed tircievi trattament b' Cenrifki. Huwa importanti li taqra din il-gwida.

Kard għall-pazjent

Kard għall-pazjent huwa inkluz f' dan il-pakkett. Aqra l-kard sew, żommha miegħek il-ħin kollu waqt it-trattament, u uriha lil kull professjonist fil-kura tas-saħħa involut fil-kura tiegħek.

Tfal u adolexxenti

Tagħtix dan il-prodott mediċinali lit-tfal u lill-adolexxenti taħt it-18-il sena. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Cenrifki ma ġewx stabbiliti.

Mediċini oħra u Cenrifki

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek jekk qed tiegħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiegħu xi mediċini oħra. Dawn jinkludu mediċini li jingħataw bir-riċetta, mediċini li jinkisbu mingħajr riċetta, mediċini magħmulin mill-ħxejjex u supplimenti. Cenrifki jista' jaffettwa l-mod ta' kif jaħdmu xi mediċini oħra u għaliex xi mediċini oħra jistgħu jaffettwaw kif taħdem din il-mediċina. Mediċini, supplimenti magħmula mill-ħxejjex jew li jgħinu fid-dieta li jistgħu jkunu ta' periklu għall-fwied, jistgħu jżidu l-possibbiltà ta' ħsara fil-fwied meta jittieħdu ma' Cenrifki (ara sezzjoni 2 'Twissijiet u prekawzjonijiet').

B' mod partikulari, qabel ma tiegħu din il-mediċina, għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiegħu jew ħadt reċentement kwalunkwe minn dawn il-mediċini li ġejjin:

Mediċini li jistgħu jżidu l-livelli ta' Cenrifki fid-demm tiegħek, li jistgħu jżidu r-riskju tiegħek ta' effetti sekondarji. Eżempji jinkludu:

- Gemfibrozil – mediċina użata biex tnaqqas il-kolesterol
- Deferasirox – mediċina użata għat-trattament ta' ammont żejjed ta' hadid
- Letermovir – mediċina użata għall-prevenzjoni ta' infezzjonijiet virali wara trapjant tal-mudullun
- Selpercatinib – mediċina użata għat-trattament ta' ċertu tipi ta' kancer

Mediċini li jistgħu jnaqsu l-livelli ta' Cenrifki fid-demm tiegħek, li jistgħu jagħmlu Cenrifki inqas effettiv. Eżempji jinkludu:

- St John's wort – prodott magħmul mill-hxejjex użat għat-trattament tad-dipressjoni
- Rifampicin, Nafcillin – antibijotiċi użati għat-trattament ta' infezzjonijiet batterjali
- Carbamazepine, Phenytoin – mediċini użati għat-trattament tal-epilessija u għall-uġiġh min-nervituri
- Efavirenz, Etravirine – mediċini użati għat-trattament tal-infezzjoni mill-HIV
- Bosentan – mediċina użata għat-trattament ta' pressjoni għolja fid-demm fil-pulmuni

Mediċini li jistgħu jraqqu d-demm tiegħek, li jistgħu jżidu r-riskju tiegħek ta' fsada. Eżempji jinkludu:

- Warfarin, Heparin, Apixaban, Rivaroxaban, Edoxaban – mediċini għall-prevenzjoni ta' koaguli fid-demm (antikoagulanti)
- Clopidogrel, Ticagrelor, Prasugrel – mediċini li ma jhallux il-plejtlits fid-demm jingħaqdu flimkien (sustanzi għal kontra l-plejtlits)

Mediċini li jistgħu jżidu r-riskju tiegħek ta' infezzjonijiet. Eżempji jinkludu:

- Mediċini li jistgħu jdgħajfu s-sistema immunitarja tiegħek – immunosuppressanti bħal mycophenolate mofetil, cyclophosphamide, jew azathioprine, kif ukoll mediċini użati għat-trattament tal-infjammazzjoni bħal Mediċini Antirewmatiċi li Jimmodifikaw il-Marda (DMARDs- *Disease-Modifying Antirheumatic Drugs*) jew kortikosteroidi meħuda fit-tul (ara sezzjoni 2 'Infezzjonijiet').
- Vaċċini hajjin jew hajjin attenwati – bħall-vaċċini tal-ġidri r-riħ, tal-poljo mill-halq jew tal-influenza li tingħata mill-immieher (ara sezzjoni 2 'Tilqim').

Mediċini li l-livell tagħhom fid-demm tiegħek jista' jżied jekk jittieħdu flimkien ma' Cenrifki, li jista' jżid ir-riskju tagħhom ta' effetti sekondarji. Wieħed għandu joqgħod attent meta dawn il-mediċini jittieħdu ma' Cenrifki. Eżempji jinkludu:

- Cyclosporin u tacrolimus – mediċini użati biex inaqqsu reazzjonijiet immunitarji u fil-prevenzjoni tar-riġezzjoni tal-organi
- Digoxin – mediċina użata għat-trattament ta' ritmu mhux normali tal-qalb jew disturbi fil-qalb

Tqala u treddiġh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parit tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

Hemm tagħrif limitat dwar l-użu ta' Cenrifki waqt it-tqala fil-bniedem. Riskju lit-tarbija fil-ġuf ma jistax jiġi eskluż kompletament. Għalhekk, Cenrifki mhuwiex irrakkomandat waqt it-tqala u f'nisa li jistgħu jinqabdu tqal u mhumiex jużaw il-kontraċezzjoni.

Mhuwiex magħruf jekk Cenrifki jgħaddix fil-halib tas-sider. Riskju lit-trabi li qed iredgħu ma jistax jiġi eskluż. Jekk qed tredda' jew qed tippjana biex tredda', kellem lit-tabib tiegħek qabel tuża din il-mediċina. Inti u t-tabib tiegħek tridu tiddeċiedu jekk għandekx tredda' waqt li qiegħda fuq din il-mediċina, billi tikkunsidraw il-benefiċċji tat-treddiġh għat-tarbija tiegħek u l-benefiċċji ta' dan it-trattament għalik.

Sewqan u thaddim ta' magni

Cenrifki mhuwiex mistenni li jaffettwa l-hila tiegħek li ssuq jew thaddem magni.

Cenrifki fih il-lactose

Cenrifki fih il-lactose (tip ta' zokkor). Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal xi zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tieħu din il-medicina.

3. Kif għandek tieħu Cenrifki

It-trattament b' Cenrifki għandu jinbeda u jiġi ssorveljat minn tabib li għandu esperjenza fit-trattament tal-isklerozi multipla.

Dejjem għandek tieħu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Cenrifki huwa disponibbli bhala pillola li tittiehed mill-halq. Id-doża rakkomandata hija ta' 60 mg li tittiehed darba kuljum mal-ikel u jekk huwa possibbli dejjem fl-istess hin. It-tabib tiegħek se jiċċekkja l-funzjoni tal-fwied tiegħek qabel u waqt it-trattament b' Cenrifki. Skont ir-rizultati ta' dawn it-testjiet tal-funzjoni tal-fwied, it-trattament tiegħek jista' jitwaqqaf b' mod temporanju jew jitwaqqaf b' mod permanenti.

Jekk tieħu Cenrifki aktar milli suppost>

Jekk hadt wisq Cenrifki, kellem lil tabib jew spizjar.

Jekk tinsa tieħu Cenrifki

Hu d-doża kemm jista' jkun malajr fl-istess gurnata. M'għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal doża li tkun insejt tieħu.

Jekk tieqaf tieħu Cenrifki

Tiqafx tieħu Cenrifki jew tbiddel id-doża tiegħek mingħajr ma tkellem l-ewwel lit-tabib tiegħek. Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f' kulhadd.

Effetti sekondarji serji

Il-fwied tiegħek jista' ma jahdimx sew minhabba Cenrifki (jista' jaffetwa sa persuna 1 minn kull 10).

Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek sintomi bhal għeja, dardir, rimettar, uġiġh fl-addome, deni, raxx jew hakk fil-ġilda, nuqqas t'aptit jew interess fl-ikel, awrina skura jew sfurija tal-ġilda jew tal-ġhajnejn.

Cenrifki jista' jżid il-possibbiltà li tiżviluppa infezzjonijiet (jista' jaffetwa aktar minn persuna 1 minn kull 10).

Din il-medicina tista' tikkawża infezzjonijiet fis-sider (bronkite) jew fil-pulmun (pulmonite). Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek jew tiżviluppa sintomi ta' infezzjoni bhal sogħla, deni, imnieher imblukkat jew jnixxi, uġiġh fil-grizmejn u wġiġh ta' ras.

Effetti sekondarji oħra:

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- COVID-19

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- Influenza
- Ponot żgħar ħomor jew vjola kkawżati minn fsada ġol-ġilda (petechiae).
- Possibbiltà akbar ta' tbenġil
- Uġiġh fiż-żaqq (fl-addome)
- Fsada mestrwali qawwija
- Tbenġil (kontużjoni)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Cenrifki

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna, il-kard tal-portafoll u l-folja wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Taħżinx f'temperatura aktar minn 30°C.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Cenrifki

Is-sustanza attiva hi tolebrutinib. Kull pillola miksija b'rita fiha 60 mg ta' tolebrutinib.

Is-sustanzi mhux attivi l-ohra huma lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, hypromellose, crospovidone (Tip A), magnesium stearate, titanium dioxide, iron oxide isfar (E172), iron oxide aħmar (E172), macrogol - polyethylene glycol (400) (ara sezzjoni 2 "Cenrifki fih lactose").

Kif jidher Cenrifki u l-kontenut tal-pakkett

Pillola miksija b'rita ta' 60 mg: pillola oranġjo miksija b'rita, b'forma ta' qatra b'tul ta' 12.7 mm, imnaqxa b'"60" fuq naħa waħda.

Il-medicina tiegħek hija fornuta f'pakketti bid-daqsijiet li ġejjin:

Pakketti ta' 7 pilloli miksijin b'rita ġo folja 1 tal-aluminju-aluminju ssiġillati ġewwa portafoll tal-kartun.

Pakketti ta' 28 pillola miksijin b'rita ġo 2 folji tal-aluminju-aluminju (kull waħda b'14-il pillola) ssiġillati ġewwa portafoll tal-kartun.

Pakketti ta' 98 pillola miksijin b'rita ġo 7 folji tal-aluminju-aluminju (kull waħda b'14-il pillola) ssiġillati ġewwa portafoll tal-kartun.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250, Gentilly
Franza

Manifattur

Sanofi S.r.l.
Strada Statale 17 Km 22
Scoppito
67019
L-Italja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

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

Ísland**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

Slovenská republika

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

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>