

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cenrifki 60 mg tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 60 mg tolebrutynibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki zawiera 140 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Pomarańczowe tabletki w kształcie kropli, o długości 12,7 mm, z wytłoczonym napisem „60” po jednej stronie.

## 4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Cenrifki jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (ang. *secondary progressive multiple sclerosis*, SPMS) bez rzutów w ciągu ostatnich 2 lat (patrz punkt 5.1).

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien rozpocząć i nadzorować lekarz mający doświadczenie w leczeniu stwardnienia rozsianego.

#### Dawkowanie

Zalecana dawka wynosi 60 mg doustnie, raz na dobę, podczas posiłku. Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia konieczne jest monitorowanie czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.4).

#### Modyfikacja dawki w przypadku zwiększenia aktywności aminotransferaz

W Tabeli 1 przedstawiono podsumowanie zaleceń dotyczących dostosowania dawki i monitorowania u pacjentów, u których podczas leczenia dojdzie do zwiększenia aktywności transaminaz (patrz punkt 4.4).

**Tabela 1: Modyfikacje leczenia i monitorowanie pacjenta w przypadku zwiększonej aktywności transaminaz**

Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych	Modyfikacje leczenia
<ul style="list-style-type: none"> <li>• AlAT<sup>†</sup> lub AspAT<sup>†</sup> &gt;3 x i ≤5 x GGN<sup>†</sup> z objawami klinicznymi<sup>‡</sup> LUB ze stężeniem bilirubiny całkowitej &gt;2 x GGN</li> <li>• AlAT lub AspAT &gt;5 x GGN</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wstrzymać leczenie.</li> <li>• Powtarzać badania laboratoryjne co 2-3 dni, aż aktywność AlAT lub AspAT zacznie się zmniejszać, a następnie wykonywać je co tydzień, aż aktywności AlAT lub AspAT będą poniżej 1,5 x GGN.</li> <li>• Przeprowadzić diagnostykę, aby zidentyfikować prawdopodobne przyczyny.</li> </ul>
	<p>W przypadku zidentyfikowania innej przyczyny inna niż polekowe uszkodzenie wątroby (ang. <i>drug-induced liver injury</i>, DILI), można rozważyć ponowne rozpoczęcie leczenia, gdy aktywność AlAT lub AspAT zmniejszy się do poniżej 1,5 x GGN. Jeśli po wznowieniu leczenia aktywność AlAT lub AspAT przekroczy 3 x GGN, należy na stałe zakończyć leczenie.</p>
	<p>Jeśli nie zostanie zidentyfikowana alternatywna przyczyna DILI:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Należy na stałe zakończyć leczenie, jeśli zdarzeniem początkowym było którekolwiek z następujących: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ AlAT lub AspAT powyżej 8 x GGN</li> <li>○ AlAT lub AspAT powyżej 5 x GGN przez ponad 2 tygodnie</li> <li>○ AlAT lub AspAT powyżej 3 x GGN i bilirubina całkowita powyżej 2 x GGN</li> </ul> </li> <li>• Jeśli powyższe kryteria nie są spełnione, należy kontynuować leczenie zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.</li> </ul>

<sup>†</sup>AlAT = aminotransferaza alaninowa; AspAT = aminotransferaza asparaginianowa; GGN = górna granica normy

<sup>‡</sup>Uczucie zmęczenia, nudności, wymioty, ból lub tkliwość brzucha, gorączka, wysypka, jądłowstręt, żółtaczkę i (lub) eozynofilia

### Pominięcie dawki

W razie pominięcia przyjęcia dawki w zaplanowanym czasie należy ją przyjąć możliwie jak najszybciej w tym samym dniu. Nie należy podwajać dawki w następnym dniu, aby uzupełnić pominiętą dawkę.

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Na podstawie statystyk opisowych dotyczących obserwowanych stężeń farmakokinetycznych nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów w wieku 65 lat i starszych (patrz punkt 5.2).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasy A wg klasyfikacji Childa-Pugha), jednak należy zachować ostrożność, rozpoczynając leczenie u tych pacjentów. Tolebrutynib jest przeciwwskazany u pacjentów z umiarkowanymi (klasy B wg klasyfikacji Childa-Pugha) lub ciężkimi (klasy C wg klasyfikacji Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby oraz u pacjentów z początkową aktywnością AlAT lub AspAT w surowicy powyżej 1,5 x GGN, aktywnością fosfatazy zasadowej powyżej 2 x GGN (chyba że wynika ze stabilnej przewlekłej choroby wątroby) lub stężeniem bilirubiny całkowitej powyżej 1,5 x GGN (chyba że przyczyną jest zespół Gilberta lub nie ma to związku z wątrobą) (patrz punkty 4.3, 4.4. i 5.2).

### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek są bardzo ograniczone, dlatego takich pacjentów (klirens kreatyniny  $<30$  ml/min) można leczyć tolebrutynibem tylko wtedy, gdy korzyści przewyższają ryzyko; należy ściśle monitorować tych pacjentów pod kątem objawów toksyczności. Brak danych dotyczących pacjentów poddawanych dializom (patrz punkt 5.2).

### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Cenrifki u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

### Sposób podawania

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony do stosowania doustnego. Produkt leczniczy Cenrifki należy przyjmować podczas posiłku, najlepiej o tej samej porze każdego dnia. Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą (patrz punkt 5.2).

## **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Pacjenci z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Pacjenci z wyjściową aktywnością AlAT lub AspAT w surowicy powyżej  $1,5$  x GGN, aktywnością fosfatazy zasadowej powyżej  $2$  x GGN (chyba że wynika ze stabilnej przewlekłej choroby wątroby) lub stężeniem bilirubiny całkowitej powyżej  $1,5$  x GGN (chyba że przyczyną jest zespół Gilberta lub nie ma to związku z wątrobą) (patrz punkty 4.2, 4.4. i 5.2).

Pacjenci z ciężkim niedoborem odporności (np. z nabytym zespołem niedoboru odporności (AIDS)), chorobą szpiku kostnego lub z ciężkimi, nieopanowanymi, aktywnymi zakażeniami (patrz punkty 4.4 i 4.8).

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

### Polekowe uszkodzenie wątroby (DILI)

U pacjentów leczonych w badaniach klinicznych inhibitorami kinazy tyrozynowej Brutona, w tym tolebrutynibem, zgłaszano istotne klinicznie DILI, w tym ostrą niewydolność wątroby prowadzącą do wykonania przeszczepu i (lub) do zgonu (patrz punkt 4.8). U pacjentów z istniejącymi wcześniej chorobami wątroby oraz przyjmujących inne leki, preparaty ziołowe lub suplementy diety o działaniu hepatotoksycznym ryzyko rozwoju DILI podczas stosowania tolebrutynibu może być zwiększone. Jednoczesne stosowanie tolebrutynibu z innymi hepatotoksycznymi produktami leczniczymi, zwłaszcza w pierwszych 12 tygodniach jego podawania, wymaga zachowania ostrożności, a jeśli to możliwe - rozważenia alternatywnych opcji wobec podawania tych leków. Podczas leczenia tolebrutynibem należy unikać stosowania preparatów ziołowych lub suplementów diety o potencjalnym działaniu hepatotoksycznym. Tolebrutynib jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

### **Środki bezpieczeństwa, które należy podjąć, aby zmniejszyć ryzyko poważnego uszkodzenia wątroby**

Nie rozpoczynać podawania tolebrutynibu pacjentom z istniejącą wcześniej ostrą lub przewlekłą chorobą wątroby, ani u pacjentów z początkową aktywnością AlAT lub AspAT w surowicy powyżej $1,5$ x GGN, aktywnością fosfatazy zasadowej powyżej $2$ x GGN (chyba że wynika ze stabilnej przewlekłej choroby wątroby) lub stężeniem bilirubiny całkowitej powyżej $1,5$ x GGN (chyba że przyczyną jest zespół Gilberta lub nie ma to związku z wątrobą).
--

Aby zmniejszyć ryzyko istotnego lub nieodwracalnego DILI, należy wykonać oznaczenia AlAT, AspAT, fosfatazy zasadowej i bilirubiny we krwi przed rozpoczęciem leczenia, a następnie powtarzać je raz na tydzień przez pierwsze 12 tygodni oraz raz na miesiąc od 4. do 12. miesięcy po rozpoczęciu leczenia. W miesiącach od 12. do 24. należy wykonywać badania kontrolne co 6 miesięcy. Następnie można wykonywać okresowe badania kontrolne w razie potrzeby. Należy wznowić cotygodniowe wykonywanie badań kontrolnych po przerwaniu leczenia z powodu zwiększonej aktywności transaminaz lub po przerwie w leczeniu trwającej rok lub dłużej. Należy monitorować aktywność transaminaz i stężenie bilirubiny w surowicy podczas leczenia, szczególnie u pacjentów, u których pojawią się objawy sugerujące zaburzenia wątroby, takie jak uczucie zmęczenia, nudności, wymioty, ból lub tkliwość w prawym górnym kwadrancie brzucha, gorączka, wysypka, anoreksja lub żółtaczka i (lub) eozynofilia. Należy rozważyć dodatkowe monitorowanie podczas podawania produktu Cenrifki wraz z innymi potencjalnie hepatotoksycznymi produktami leczniczymi. Jeśli podejrzewa się wywołanie DILI przez tolebrutynib, należy przerwać leczenie. Jeśli mało prawdopodobne jest uszkodzenie wątroby przez tolebrutynib, ponieważ zidentyfikowano inną możliwą przyczynę, można rozważyć wznowienie leczenia, gdy aktywność AlAT lub AspAT zmniejszy się do poniżej 1,5 x GGN. Należy wstrzymać leczenie lub przerwać je na stałe, jeśli nie zostaną zidentyfikowane alternatywne przyczyny DILI (patrz punkt 4.2).

Fachowy personel medyczny musi się zapoznać z opracowanymi materiałami dotyczącymi zarządzania ryzykiem DILI, co obejmuje monitorowanie czynności wątroby. Lekarze przepisujący lek muszą przekazać każdemu pacjentowi/opiekunowi przewodnik dla pacjenta oraz edukować go na temat znaczenia przestrzegania zaleceń dotyczących zaplanowanych kontrolnych badań laboratoryjnych i monitorowania pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych DILI oraz postępowania w razie ich wystąpienia. Lekarze muszą również informować pacjentów, że w pakiecie znajduje się karta pacjenta, którą w trakcie leczenia pacjent powinien stale mieć przy sobie, aby móc ją pokazać każdemu innemu pracownikowi medycznemu zaangażowanemu w opiekę nad nim.

### Zakażenia

Tolebrutynib może zwiększać podatność pacjentów na zakażenia. Nie należy rozpoczynać leczenia u pacjentów z ostrymi lub przewlekłymi zakażeniami, w tym oportunistycznymi, do czasu ustąpienia zakażenia. Należy monitorować pacjentów pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia, a w razie potrzeby szybko podjąć diagnostykę i zastosować właściwe leczenie. Jeżeli u pacjenta wystąpi ciężkie zakażenie, należy rozważyć wstrzymanie leczenia tolebrutynibem, a przed wznowieniem leczenia przeprowadzić ponowną ocenę korzyści i ryzyka. Tolebrutynib jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkim niedoborem odporności, chorobą szpiku kostnego lub ciężkimi, nieopanowanymi, aktywnymi zakażeniami (patrz punkt 4.3).

### Stosowanie jednocześnie z lekami immunosupresyjnymi

Nie badano bezpieczeństwa jednoczesnego stosowania leków immunosupresyjnych z tolebrutynibem. Jednak, gdy tolebrutynib był stosowany równocześnie z lekami immunosupresyjnymi, w tym kortykosteroidami, obserwowano większą częstość występowania zakażeń. Należy zachować ostrożność podczas stosowania innych leków immunosupresyjnych jednocześnie z tolebrutynibem. Istnieją niejednoznaczne dane co do tego, czy jednoczesne stosowanie steroidów w leczeniu objawowym rzutów choroby wiązało się ze zwiększonym ryzykiem zakażeń (patrz punkt 4.5).

### Szczepienia

Nie przeprowadzono badań oceniających bezpieczeństwo immunizacji z użyciem szczepionek zawierających żywe atenuowane lub żywe drobnoustroje po leczeniu tolebrutynibem. Stosowanie szczepionek zawierających żywe atenuowane lub żywe drobnoustroje może się jednak wiązać z ryzykiem zakażeń, w związku z czym należy go unikać. Jeśli potrzebne jest szczepienie z użyciem szczepionek zawierających żywe atenuowane lub żywe drobnoustroje, należy je wykonać co najmniej

2 miesiące przed rozpoczęciem leczenia tolebrutynibem. Ze względu na mechanizm działania – wpływ na funkcjonowanie limfocytów B – tolebrutynib może zaburzać odpowiedź immunologiczną na szczepionki niezawierające żywych drobnoustrojów. W miarę możliwości należy ukończyć wszystkie odpowiednie do wieku szczepienia z użyciem szczepionek niezawierających żywych drobnoustrojów, zgodnie z aktualnym programem szczepień, przed rozpoczęciem leczenia tolebrutynibem (patrz punkt 4.5).

### Krwotoki

U pacjentów leczonych tolebrutynibem zgłaszano incydenty krwotoczne (patrz punkt 4.8). Najczęściej zgłaszane krwawienia dotyczyły skóry i błon śluzowych i obejmowały wybroczyny, stłuczenia, zwiększoną skłonność do powstawania siniaków oraz obfite krwawienia miesiączkowe. Większość przypadków miała charakter łagodny. Żaden z incydentów krwawień nie wiązał się z małopłytkowością. Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych krwawienia, w tym wybroczyn, powstawania siniaków i nietypowych krwawień. Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia krwi ze stwierdzoną dysfunkcją płytek krwi, z liczbą płytek krwi poniżej 150 000/ $\mu$ l lub w przypadku stosowania tolebrutynibu jednocześnie z lekami przeciwzakrzepowymi, przeciwplatekowymi lub innymi produktami leczniczymi zwiększającymi ryzyko krwawień (patrz punkt 4.5). Jeśli nie da się uniknąć jednoczesnego podawania takich leków, należy zwiększyć częstość monitorowania pacjenta pod kątem objawów krwotocznych. Planując zabiegi chirurgiczne, należy rozważyć korzyści i ryzyko związane ze wstrzymaniem leczenia tolebrutynibem na 3 do 7 dni zarówno przed, jak i po zabiegu, biorąc pod uwagę charakter operacji oraz ryzyko krwawienia. W zależności od nasilenia krwawienia należy przerwać lub zakończyć leczenie tolebrutynibem i zapewnić odpowiednie leczenie objawowe.

### Nowotwory złośliwe

Dane z badań klinicznych nie wydają się wskazywać na zwiększone ryzyko nowotworów złośliwych w związku z leczeniem tolebrutynibem. Jednak u pacjentów onkologicznych leczonych inhibitorami BTK zgłaszano występowanie drugich nowotworów pierwotnych, których najczęstszym typem były nieczerniakowe nowotwory skóry.

### Migotanie/trzepotanie przedsionków

U pacjentów leczonych tolebrutynibem zgłaszano przypadki migotania/trzepotania przedsionków. Może istnieć zwiększone ryzyko u pacjentów z zaburzeniami rytmu serca w wywiadzie, szczególnie z migotaniem/trzepotaniem przedsionków oraz u pacjentów z czynnikami ryzyka migotania przedsionków (takimi jak niewydolność serca lub nadciśnienie). Należy monitorować pacjentów pod kątem objawów migotania/trzepotania przedsionków, takich jak kołatanie serca, zawroty głowy, duszność lub dyskomfort w klatce piersiowej, i w razie potrzeby podjąć odpowiednie postępowanie.

### Myśli i zachowania samobójcze

Nie wykazano związku przyczynowego między leczeniem tolebrutynibem a zwiększonym ryzykiem myśli i zachowań samobójczych, jednak zgłaszano takie przypadki u pacjentów otrzymujących tolebrutynib. Pacjentom i opiekunom należy zalecić zwracanie uwagi na nietypowe zmiany nastroju lub zachowania, pojawienie się myśli lub zachowań samobójczych bądź myśli o autoagresji oraz niezwłoczne zgłaszanie takich objawów fachowemu personelowi medycznemu.

### Interakcje z umiarkowanymi lub silnymi inhibitorami CYP2C8

Stosowanie produktów leczniczych hamujących aktywność CYP2C8 powinno prowadzić do zwiększenia stężenia tolebrutynibu oraz zmniejszenia stężenia aktywnego metabolitu M2. W ramach środków ostrożności należy unikać jednoczesnego stosowania umiarkowanych lub silnych inhibitorów CYP2C8 z tolebrutynibem (patrz punkt 4.5).

## Interakcje z umiarkowanymi lub silnymi induktorami CYP3A/2C8

Należy unikać równoczesnego stosowania tolebrutynibu z umiarkowanymi lub silnymi induktorami CYP3A/2C8. W razie konieczności krótkotrwałego (trwającego <2 tygodnie) zastosowania umiarkowanego lub silnego induktora CYP3A/2C8 leczenie tolebrutynibem można kontynuować. Działanie tolebrutynibu może być w tym czasie osłabione (patrz punkt 4.5).

## Substancja pomocnicza o znanym działaniu

### Laktoza

Produktu leczniczego nie powinni stosować pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Tolebrutynib jest metabolizowany głównie przez CYP2C8 i w mniejszym stopniu przez CYP3A4. Aktywny metabolit M2 powstaje z tolebrutynibu wyłącznie w wyniku działania CYP2C8 i jest metabolizowany głównie przez CYP3A4/5 i, w mniejszym stopniu, przez CYP2D6.

## Silne lub umiarkowane inhibitory CYP2C8

Równoczesne podawanie silnego inhibitora CYP2C8 (gemfibrozylu w dawce 600 mg dwa razy na dobę) prowadziło do zwiększenia AUC i  $C_{max}$  tolebrutynibu odpowiednio 8,4-krotnego i 5,4-krotnego oraz zmniejszenia AUC i  $C_{max}$  M2, odpowiednio, 25-krotnego i 50-krotnego w porównaniu z jednorazowym podaniem tolebrutynibu pacjentom niebędącym na czczo. Znaczenie kliniczne tej interakcji nie jest potwierdzone. W ramach środków ostrożności należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP2C8 (np. gemfibrozylu) lub umiarkowanych inhibitorów CYP2C8 (np. deferasyroksu, letermowiru, selperkatynibu) z tolebrutynibem (patrz punkt 4.4). W przypadku pacjentów słabo metabolizujących za pomocą CYP2C8 należy zachować ostrożność ze względu na potencjalne zmiany ekspozycji na tolebrutynib i jego metabolit M2.

## Silne lub umiarkowane induktory CYP3A/2C8

Równoczesne podawanie silnego induktora CYP3A/2C8 (ryfampicyny w dawce 600 mg raz na dobę) prowadziło do 6,2-krotnego zmniejszenia AUC i  $C_{max}$  tolebrutynibu z 2,4-krotnym i 1,9-krotnym zmniejszeniem AUC i  $C_{max}$  M2 u zdrowych ochotników. Umiarkowany induktor CYP3A/2C8 efawirenz może również zmniejszać ekspozycję na tolebrutynib i jego metabolit M2. Należy unikać jednoczesnego podawania tolebrutynibu z silnymi induktorami CYP3A/2C8 (np. z karbamazepiną, fenytoiną, ryfampicyną, preparatami ziela dziurawca) lub z umiarkowanymi induktorami CYP3A/2C8 (np. z bosentanem, efawirenzem, etrawiryną, nafcyliną). W razie konieczności krótkotrwałego (trwającego <2 tygodnie) zastosowania umiarkowanego lub silnego induktora CYP3A/2C8 leczenie tolebrutynibem można kontynuować (patrz punkt 4.4).

## Leki immunosupresyjne

Należy zachować ostrożność podczas stosowania innych leków immunosupresyjnych (np. kortykosteroidów podawanych przewlekle, niebiologicznych i biologicznych leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby [ang. *disease-modifying antirheumatic drugs*, DMARDS], mykofenolanu mofetylu, cyklofosfamidu, azatiopryny) jednocześnie z tolebrutynibem (patrz punkt 4.4).

## Szczepienia

Nie przeprowadzono badań oceniających bezpieczeństwo immunizacji z użyciem szczepionek zawierających żywe atenuowane lub żywe drobnoustroje (np. przeciwko ospie wietrznej, doustnych szczepionek przeciw polio, donosowych szczepionek przeciw grypie) po leczeniu tolebrutynibem,

w związku z czym należy jej unikać ze względu na ryzyko zakażeń. Podczas leczenia tolebrutynibem skuteczność szczepionek niezawierających żywych drobnoustrojów może być zmniejszona (patrz punkt 4.4).

#### Leki przeciw płytkowe lub przeciwzakrzepowe

Należy zachować ostrożność, stosując tolebrutynib z lekami przeciwzakrzepowymi (np. warfaryną, heparyną, apiksabanem, rywaroksabanem, edoksabanem) lub lekami przeciw płytkowymi (np. kłopidogrelem, tikagrelalem, prasugrelem) ze względu na ryzyko krwawień. Jeśli nie da się uniknąć jednoczesnego podawania, należy zwiększyć częstość monitorowania pacjenta pod kątem objawów krwotocznych (patrz punkt 4.4).

#### Substraty transporterów

Tolebrutynib wykazywał potencjał hamowania transporterów P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 i MATE1 w badaniach *in vitro*. Istnieje ryzyko wystąpienia interakcji między lekami, w związku z czym należy zachować ostrożność podczas równoczesnego stosowania tolebrutynibu z wrażliwymi substratami P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 lub MATE1 o wąskim zakresie terapeutycznym (np. digoksyną, cyklosporyną, takrolimusem).

#### Silne inhibitory CYP3A

Nie zaobserwowano istotnych klinicznie różnic farmakokinetyki tolebrutynibu, gdy podawano go jednocześnie z silnym inhibitorem CYP3A (itakonazolem w dawce 200 mg na dobę). Równoczesne podawanie tolebrutynibu w dawce 60 mg z itakonazolem (w dawce 200 mg 1x/dobę × 4 dni) u pacjentów niebędących na czczo prowadziło do zwiększenia AUC i  $C_{max}$  tolebrutynibu o 1,88 oraz AUC i  $C_{max}$  jego metabolitu M2 o 1,78. Nie jest wymagane korygowanie dawki tolebrutynibu w trakcie jego jednoczesnego podawania z silnymi inhibitorami CYP3A.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania tolebrutynibu u kobiet w ciąży. Tolebrutynib i (lub) jego metabolity przenikały przez barierę łożyskową u królików. Badania na zwierzętach nie wskazują na toksyczny wpływ tolebrutynibu na rozrodczość. Brak jednak wystarczających informacji na temat wpływu aktywnego metabolitu M2 na rozwój zarodkowo-płodowy, dlatego nie można wykluczyć ryzyka dla nienarodzonego dziecka (patrz punkt 5.3). Produkt leczniczy Cenrifki nie powinien być stosowany w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

#### Karmienie piersią

Brak wystarczających danych dotyczących przenikania tolebrutynibu lub jego metabolitów do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków/niemowląt karmionych piersią. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać leczenie, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

#### Płodność

Nie badano wpływu produktu leczniczego Cenrifki na płodność u ludzi. W badaniach na zwierzętach nie stwierdzano niekorzystnego wpływu tolebrutynibu ani jego metabolitu M2 na płodność (patrz punkt 5.3).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Cenrifki nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### 4.8 Działania niepożądane

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są COVID-19 (25,5%) oraz zakażenia górnych dróg oddechowych (16,9%) (patrz punkt 4.4). Najczęstszym ciężkim działaniem niepożądanym jest zapalenie płuc w przebiegu COVID-19 (1,1%).

##### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W Tabeli 2 poniżej wymieniono działania niepożądane tolebrutynibu opisane w badaniach klinicznych. Działania niepożądane wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA i wg kategorii częstości występowania. Kategorie częstości występowania określono według następującej konwencji: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

**Tabela 2: Działania niepożądane**

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Bardzo często	Często
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	COVID-19 <sup>1</sup> Zakażenia górnych dróg oddechowych <sup>1</sup>	Grypa Zakażenia dolnych dróg oddechowych i płuc <sup>1</sup>
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>		Zwiększona skłonność do powstawania siniaków <sup>2</sup> Wybroczyny Stłuczenie
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>		Bóle brzucha <sup>1</sup>
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>		Obfite krwawienia miesiączkowe <sup>2</sup>
<b>Badania diagnostyczne</b>		Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) <sup>3</sup>

<sup>1</sup>Pojęcie to obejmuje szereg różnych terminów preferowanych.

<sup>2</sup>Na podstawie połączonych danych z badań klinicznych EFC16645 (HERCULES), EFC16033 (GEMINI I) i EFC16034 (GEMINI II)

<sup>3</sup>Aktywność AlAT powyżej 3-krotności GGN.

##### Opis wybranych działań niepożądanych

###### Polekowe uszkodzenie wątroby (DILI)

W kluczowym badaniu EFC16645 (HERCULES) zaobserwowano przypadki zwiększenia aktywności AlAT powyżej 3 x górna granica normy (GGN) u 4,0% pacjentów leczonych tolebrutynibem oraz 1,6% pacjentów otrzymujących placebo. Wśród 754 pacjentów leczonych tolebrutynibem u 0,5% doszło do zwiększenia aktywności AlAT powyżej 20 x GGN, a u 0,3% – do zwiększenia aktywności AlAT powyżej 3 x GGN z jednoczesnym zwiększeniem stężenia bilirubiny powyżej 2 x GGN, we wszystkich przypadkach bez alternatywnych przyczyn DILI i w ciągu trzech miesięcy od rozpoczęcia leczenia tolebrutynibem. U większości pacjentów aktywność enzymów wątrobowych uległa samoistnej normalizacji bez następstw po odstawieniu tolebrutynibu na stałe. U jednego

pacjenta rozwinęła się niewydolność wątroby wymagająca przeszczepienia tego narządu; pacjent ten zmarł w wyniku powikłania po przeszczepieniu (patrz punkt 4.4).

#### Zakażenia

W kluczowym badaniu EFC16645 (HERCULES) u 54,4% pacjentów otrzymujących tolebrutynib rozwinęły się zakażenia, z których 5,2% miało charakter ciężki (stopnia 3 lub wyższego), wobec 2,9% u pacjentów otrzymujących placebo. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi z grupy zakażeń były COVID-19 (25,5%) i zakażenia górnych dróg oddechowych (16,9%). U większości tych pacjentów objawy ustąpiły bez konieczności odstawienia tolebrutynibu na stałe. Doszło jednak do jednego przypadku (bakteryjnego) zapalenia płuc prowadzącego do zgonu, u pacjenta niepełnosprawnego leczonego tolebrutynibem w dawce 60 mg przez 1,8 roku, w sytuacji opóźnionego udzielenia opieki medycznej (patrz punkt 4.4).

#### Wybroczyny, zwiększona skłonność do powstawania siniaków, obfite krwawienia miesiączkowe, stłuczenia

W kluczowym badaniu EFC16645 (HERCULES) u 2,7% pacjentów leczonych tolebrutynibem wystąpiły wybroczyny, w porównaniu z 0,3% u pacjentów otrzymujących placebo, i u 3,9% pacjentów leczonych tolebrutynibem wystąpiły stłuczenia, w porównaniu z 1,1% u pacjentów otrzymujących placebo. W badaniach klinicznych EFC16645 (HERCULES), EFC16033 (GEMINI I) i EFC16034 (GEMINI II) u 1,5% pacjentów leczonych tolebrutynibem stwierdzano zwiększoną skłonność do powstawania siniaków, w porównaniu z 0% u pacjentów otrzymujących placebo i 0,3% u pacjentów otrzymujących teryflunomid, oraz u 1,7% pacjentów leczonych tolebrutynibem występowały obfite krwawienia miesiączkowe, w porównaniu z 0,3% u pacjentów otrzymujących placebo i 1% pacjentów otrzymujących teryflunomid. U 1% pacjentów z obfitymi krwawieniami miesiączkowymi rozwinęła się również niedokrwistość w stopniu łagodnym lub umiarkowanym. W badaniach klinicznych wybroczyny, siniaki, obfite krwawienia miesiączkowe ani stłuczenia nie wiązały się z małopłytkowością. Większość przypadków miała charakter łagodny. Pacjenci stosujący leki przeciwzakrzepowe lub przeciwplateletowe, pacjenci z istotnymi krwawieniami w wywiadzie w ciągu 6 miesięcy przed oceną przesiewową, z zaburzeniami krzepnięcia, ze stwierdzoną dysfunkcją płytek krwi, z liczbą płytek krwi poniżej 150 000/μl lub po poważnej operacji przebytej w ciągu 4 tygodni przed oceną przesiewową byli wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych (patrz punkt 4.4).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

## **4.9 Przedawkowanie**

Produkt leczniczy Cenrifki w dawce 240 mg na dobę, podawany przez okres do 14 dni, był dobrze tolerowany przez zdrowe dorosłe osoby. Nie ustalono żadnych objawów podmiotowych ani przedmiotowych przedawkowania tolebrutynibu i nie istnieje swoiste leczenie przedawkowania. Pacjenci, u których doszło do przedawkowania, powinni być ściśle monitorowani i należy im zapewnić odpowiednie leczenie wspomagające.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA62

## Mechanizm działania

Tolebrutynib jest przede wszystkim inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (ang. *Bruton's tyrosine kinase*, BTK). Chociaż dokładny mechanizm działania tolebrutynibu w leczeniu stwardnienia rozsianego nie jest do końca wyjaśniony, istnieją dowody na to, że hamuje aktywację limfocytów B, makrofagów i komórek mikrogleju na obwodzie i w OUN.

## Działanie farmakodynamiczne

Mediana zajęcia BTK w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej w stanie stacjonarnym utrzymywała się na poziomie ponad 90% przez 24 godziny u zdrowych osób otrzymujących tolebrutynib w dawce 60 mg/dobę podczas posiłku.

## Elektrofizjologia serca

Wpływ tolebrutynibu i jego aktywnego metabolitu M2 na odstęp QTc oceniano z użyciem modelowania efektu stężenie-QTc według danych uzyskanych w trakcie badania fazy 1 z wysokiej jakości zapisem EKG. Nie stwierdzono wpływu tolebrutynibu na odstęp QTc ani inne parametry EKG, gdy stosowano go w pojedynczych dawkach do 300 mg.

## Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność tolebrutynibu w leczeniu SPMS oceniano u dorosłych pacjentów w jednym wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, dwuramiennym, kontrolowanym placebo, kluczowym badaniu klinicznym prowadzonym metodą zdarzeniową w dwóch grupach równoległych EFC16645 (HERCULES), w którym czas leczenia wahał się od około 24 do 48 miesięcy.

Łącznie 1131 pacjentów przydzielono losowo w stosunku 2:1 do grupy przyjmującej tolebrutynib w dawce 60 mg na dobę (n=754) lub do grupy przyjmującej identycznie wyglądające placebo raz na dobę (n=377). Wszyscy pacjenci (w wieku od 18 do 60 lat, włącznie) mieli wcześniejsze rozpoznanie rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (ang. *relapsing-relmitting multiple sclerosis*, RRMS), aktualne rozpoznanie SPMS, udokumentowane objawy progresji niepełnosprawności zaobserwowane w okresie 12 miesięcy przed oceną przesiewową, wyjściowy wynik w rozszerzonej skali stanu niepełnosprawności (ang. *Expanded Disability Status Scale*, EDSS) w zakresie od 3 do 6,5 punktu i nie mieli rzutów klinicznych od co najmniej 24 miesięcy. Nie wykluczono żadnego z pacjentów z udziału w badaniu w związku z wyjściową aktywnością choroby w rezonansie magnetycznym (RM). Z udziału w badaniu wykluczano pacjentów z aktywnością A1AT lub AspAT albo stężeniem bilirubiny całkowitej powyżej 1,5 x GGN (chyba że zmiany były spowodowane zespołem Gilberta lub chorobą niezwiązaną z wątrobą) lub z aktywnością fosfatazy zasadowej powyżej 2 x GGN. Oceny neurologiczne wykonywano co 12 tygodni oraz w chwili podejrzenia rzutu choroby. Badania RM mózgu wykonywano w ramach oceny wyjściowej oraz po 6, 12, 18, 24 i 36 miesiącach, a następnie raz na rok do zakończenia badania.

Początkowe dane demograficzne i charakterystyka choroby w obu grupach terapeutycznych były zrównoważone. Wyjściowy średni wiek pacjentów wynosił 48,9 roku; 61,5% stanowiły kobiety. Mediana czasu od początku objawów RRMS wynosiła 16,2 roku, a średni wynik w skali EDSS wynosił 5,5 punktu. Na początku badania 12,7% pacjentów miało jedną lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu Gd w obrazach T1-zależnych.

Głównym punktem końcowym był czas do wystąpienia potwierdzonej 6-miesięcznej progresji niepełnosprawności (ang. *confirmed disability progression*, CDP). Progresję niepełnosprawności zdefiniowano jako zwiększenie wyniku w skali EDSS o 1,0 punkt lub więcej w stosunku do stanu wyjściowego, gdy wyjściowy wynik w skali EDSS wynosił 5,0 lub mniej punktów, lub o 0,5 punktu lub więcej, gdy wyjściowy wynik w skali EDSS przekraczał 5,0 punktów. Progresję niepełnosprawności uznawano za potwierdzoną w przypadku ustalenia zwiększenia wyniku w skali

EDSS podczas regularnie zaplanowanej wizyty co najmniej 6 miesięcy po początkowym udokumentowaniu pogorszenia neurologicznego, przy czym zarówno według ocen w skali EDSS na początku i w chwili potwierdzenia nie stwierdzano rzutów choroby w okresie poprzednich 90 dni. Dodatkowe miary wyników obejmowały: nowe lub powiększające się zmiany hiperintensywne w obrazach T2-zależnych, opóźnienie progresji niepełnosprawności potwierdzone po 3 miesiącach, potwierdzoną 6-miesięczną poprawę sprawności (ang. *confirmed disability improvement*, CDI) oraz zwiększenie o 20% wyniku w próbie szybkości chodu na odcinku 25 stóp (ang. *25-foot walk test*, T25-FW) i próbie 9 otworów i 9 kołków (ang. *9-hole peg test*, 9-HPT) potwierdzone w okresie co najmniej 3 miesięcy.

Na podstawie analizy czasu do zdarzenia uzyskano istotnie statystycznie zmniejszenie ryzyka 6-miesięcznej CDP o 31% u pacjentów leczonych tolebrutynibem w porównaniu z placebo (patrz Rycina 1). Leczenie tolebrutynibem prowadziło również do istotnego zmniejszenia ryzyka 3-miesięcznej CDP o 24%. W analizie wyników badań RM wykazano, że u pacjentów leczonych tolebrutynibem uzyskano istotne zmniejszenie o 38% średniej skorygowanej liczby nowych i (lub) powiększających się zmian hiperintensywnych w obrazach T2-zależnych rocznie w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. Ogółem wyniki oceny drugorzędowego punktu końcowego „czas do wystąpienia zwiększenia wyniku w próbie 9-HPT o 20%” nie osiągnęły istotności statystycznej; „czas do wystąpienia zwiększenia wyniku w próbie T25-FW o 20% utrzymującego się przez co najmniej 3 miesiące” oraz „6-miesięczna CDI” nie osiągnęły formalnej istotności statystycznej, gdy zastosowano określoną z góry hierarchiczną kolejność testów.

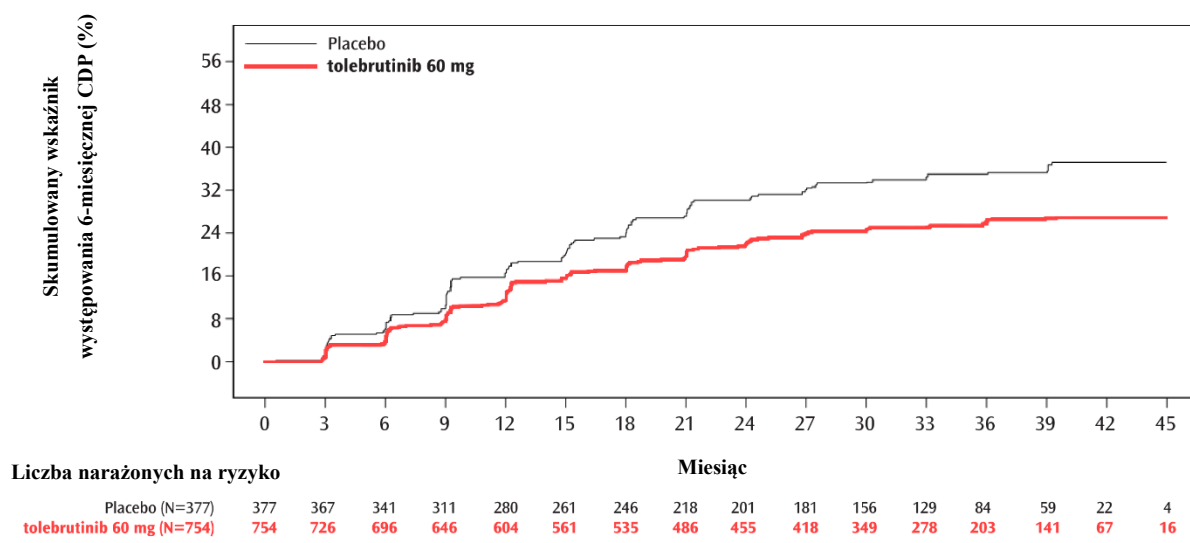
Dokładniejsze wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w Tabeli 3, a krzywe Kaplana-Meiera 6-miesięcznej CDP – na Rycinie 1.

**Tabela 3 – Punkty końcowe – kliniczne i RM – u dorosłych pacjentów z SPMS uczestniczących w badaniu EFC16645 (HERCULES)**

	<b>Tolebrutynib 60 mg na dobę N = 754</b>	<b>Placebo N = 377</b>
<b>Wyniki kliniczne</b>		
6-miesięczna CDP, odsetek pacjentów	22,6%	30,7%
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,69 (0,55; 0,88)*	
3-miesięczna CDP, odsetek pacjentów	27,6%	34,2%
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,76 (0,61; 0,94)*	
Zwiększenie wyniku w próbie 9-HPT o 20% utrzymujące się przez co najmniej 3 miesiące, odsetek pacjentów	19,0%	19,6%
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,97 (0,74; 1,29)	
Zwiększenie wyniku w próbie T25-FW o 20% utrzymujące się przez co najmniej 3 miesiące, odsetek pacjentów	41,1%	49,6%
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,77 (0,64; 0,92)	
6-miesięczna CDI, odsetek pacjentów	8,6%	4,5%
Współczynnik ryzyka (95% CI)	1,88 (1,10; 3,21)	
<b>Punkt końcowy RM</b>		
Nowe i (lub) powiększające się zmiany hiperintensywne w obrazach T2-zależnych na rok	1,8	2,9
Ryzyko względne (95% CI)	0,62 (0,43; 0,90)*	

\*Istotne statystycznie z uwzględnieniem wielokrotności testowania

### Rycina 1: Badanie EFC16645 (HERCULES) – krzywa Kaplana-Meiera skumulowanego wskaźnika występowania 6-miesięcznej CDP – populacja ITT



Wykazano ogólnie korzystny wpływ tolebrutynibu na czas do pojawienia się 6-miesięcznego CDP u pacjentów ze zmianami ulegającymi wzmocnieniu po podaniu Gd w obrazach T1-zależnych lub bez, pomimo bezwzględnych różnic wielkości efektów leczenia. Tolebrutinib wykazywał liczbowo większy efekt leczenia pod względem wpływu na czas do pojawienia się 6-miesięcznej CDP w podgrupie (N=142) pacjentów z wyjściową obecnością zmian ulegających wzmocnieniu Gd w obrazach T1-zależnych (tj. aktywna SPMS) (zmniejszenie ryzyka o 65%, HR 0,35 [95% CI 0,18; 0,66]) w porównaniu z podgrupą pacjentów (N=989) bez wyjściowych zmian ulegających wzmocnieniu Gd w obrazach T1-zależnych (tj. nieaktywna SPMS) (zmniejszenie ryzyka o 22%, HR 0,78 [95% CI 0,60; 1,01]).

Badania EFC16033 (GEMINI I) i EFC16034 (GEMINI II) były randomizowanymi, podwójnie zaślepionymi, podwójnie maskowanymi, aktywnie kontrolowanymi badaniami oceniającymi stosowanie teryflunomidu u pacjentów z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego (ang. *relapsing multiple sclerosis*, RMS). Około 99% włączonych pacjentów miało rozpoznaną RRMS, a około 1% – postać SPMS. W obu badaniach nie osiągnięto pierwszorzędnego celu polegającego na wykazaniu istotnego statystycznie zmniejszenia rocznych wskaźników rzutów choroby (ang. *annualised relapse rates*, ARR) w porównaniu z teryflunomidem. W zaplanowanej wcześniej analizie połączonych danych z obu badań wykazano względne zmniejszenie o 29% ryzyka 6-miesięcznego potwierdzonego pogorszenia niepełnosprawności (ang. *Confirmed Disability Worsening*, CDW) po zastosowaniu tolebrutynibu w porównaniu z teryflunomidem [współczynnik ryzyka (HR) 0,71 [95% CI 0,53, 0,95], przy czym 77,9% zdarzeń 6-miesięcznego CDW stanowiła progresja niezależna od aktywności rzutowej (ang. *progression independent of relapse activity*, PIRA) definiowana jako brak potwierdzonych rzutów w ciągu 90 dni przed lub po wystąpieniu pogorszenia niepełnosprawności.

#### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań tolebrutynibu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu stwardnienia rozsianego (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

#### 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę tolebrutynibu badano z udziałem zdrowych osób i pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Średnie maksymalne stężenie tolebrutynibu w osoczu ( $C_{max}$ ) oraz wartości AUC zwiększały się w sposób więcej niż proporcjonalny do dawki dla dawek zakresie od 5 do 60 mg, ale

były zbliżone do proporcjonalnych do dawki dla dawek w zakresie od 60 do 300 mg. W przypadku stosowania zalecanej dawki 60 mg na dobę podczas posiłku średnie stężenie w stanie stacjonarnym (% współczynnik zmienności [CV]) i maksymalne stężenie w osoczu ( $C_{max}$ ) tolebrutynibu wynosiły odpowiednio 29,6 (60%) ng•h/ml i 9,94 (62%) ng/ml, a metabolitu M2 – odpowiednio 84,6 (62%) ng•h/ml oraz 27,5 (59%) ng/ml. Metabolit M2 krąży z ekspozycją od 2,4- do 6,5-krotnie większą niż ekspozycja na związek macierzysty i wykazuje podobną do tolebrutynibu siłę wiązania kowalencyjnego z BTK na poziomie nanomolowym.

### Wchłanianie

Bezwzględna biodostępność tolebrutynibu po podaniu pojedynczej doustnej dawki 60 mg z posiłkiem wynosiła 10,3%, co stanowiło dwukrotność biodostępności na czczo. Podanie pojedynczej doustnej dawki 60 mg po posiłku spowodowało 1,77-krotny wzrost ekspozycji na tolebrutynib bez wzrostu ekspozycji na metabolit M2. Mediana czasu do osiągnięcia  $C_{max}$  tolebrutynibu i M2 wynosiła około 1,3 godziny w wszystkich badanych populacjach.

### Dystrybucja

Objętość dystrybucji tolebrutynibu w stanie stacjonarnym wynosiła około 255 l. W badaniach *in vitro* frakcja niezwiązana tolebrutynibu i M2 wynosiła, odpowiednio, od 11,1 do 12,5% oraz od 8,65 do 38%. U osób zdrowych tolebrutynib i jego metabolit M2 pojawiają się w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR), ze średnim stosunkiem stężenia w PMR do stężenia w osoczu wynoszącym, odpowiednio, do 1,16 i 0,45.

### Metabolizm

Tolebrutynib jest metabolizowany głównie przez CYP2C8 i w mniejszym stopniu przez CYP3A4. Metabolit M2 powstaje z tolebrutynibu wyłącznie w wyniku działania CYP2C8 i jest metabolizowany głównie przez CYP3A4/5 i w mniejszym stopniu przez CYP2D6. Metabolit M2 krąży z ekspozycją od 2,4- do 6,5-krotnie większą niż ekspozycja na związek macierzysty i wykazuje podobną do tolebrutynibu siłę wiązania kowalencyjnego z BTK na poziomie nanomolowym.

### Eliminacja

Po podaniu pojedynczych dawek do 300 mg i powtarzanych dawek do 240 mg końcowe okresy półtrwania tolebrutynibu i M2 były podobne (od 4,4 do 7,8 godziny) i nie zmieniały się w sposób zależny od dawki po pojedynczym i wielokrotnym podawaniu raz na dobę, przy czym nie obserwowano mierzalnej kumulacji po wielokrotnym podaniu.

### Wydalenie

Po podaniu zdrowym osobom pojedynczej dawki 60 mg tolebrutynibu znakowanego radioaktywnie uzyskano odzysk ponad 90% dawki w ciągu 216 godzin, z odzyskiem większości (85%) radioaktywności w ciągu 72 godzin. Stwierdzono odzysk 78% dawki z kałem i 14% dawki z moczem. Tolebrutynib w postaci niezmienionej stanowił 3,8% znakowanej radioaktywnie dawki wydalanej z kałem i 0% dawki wydalanej z moczem.

### Charakterystyka w określonych grupach pacjentów

#### *Płeć, masa ciała, rasa i pacjenci w podeszłym wieku*

Na podstawie statystyk opisowych dotyczących obserwowanych stężeń farmakokinetycznych u pacjentów stwierdzono, że płeć, wiek (w zakresie od 18 do 76 lat), masa ciała (w zakresie od 37 do 143 kg) oraz rasa nie miały istotnego wpływu na farmakokinetykę tolebrutynibu.

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Po podaniu pojedynczej doustnej dawki 60 mg tolebrutynibu po posiłku osobom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR poniżej 30 ml/min) niewymagającym dializ wartości  $C_{max}$  oraz AUC tolebrutynibu całkowitego i niezwiązanego były u uczestników nieco wyższe ( $\leq 1,6$ -krotnie) niż u osób z prawidłową funkcją nerek. Wartości  $C_{max}$  całkowitego i niezwiązanego metabolitu M2 były podobne, z nieco większymi wartościami AUC ( $\leq 1,2$ -krotnie). Dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek są bardzo ograniczone. Nie badano stosowania tolebrutynibu u pacjentów wymagających dializ (patrz punkt 4.2).

#### Zaburzenia czynności wątroby

Po podaniu pojedynczej doustnej dawki 60 mg tolebrutynibu po posiłku osobom z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby wartości AUC tolebrutynibu całkowitego i niezwiązanego oraz AUC metabolitu M2 były podobne (od 0,87- do 1,26-krotności). Nie przeprowadzono formalnych badań mających na celu zbadanie wpływu umiarkowanych lub ciężkich zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę tolebrutynibu. Tolebrutynib jest przeciwwskazany u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby oraz u pacjentów z początkową aktywnością AlAT lub AspAT w surowicy powyżej 1,5 x GGN, aktywnością fosfatazy zasadowej powyżej 2 x GGN (chyba że wynika to ze stabilnej przewlekłej choroby wątroby) lub stężeniem bilirubiny całkowitej powyżej 1,5 x GGN (chyba że przyczyną jest zespół Gilberta lub nie ma to związku z wątrobą) (patrz punkty 4.2, 4.3. i 4.4).

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

#### Toksyczność po podaniu wielokrotnym

U szczurów w 6-miesięcznym badaniu toksyczności tolebrutynibu podawanego doustnie zaobserwowano toksyczność ograniczającą dawkę, która obejmowała niekorzystny wpływ na układ immunologiczny (osłabienie odpowiedzi antygenowej i zwiększona podatność na pasożyty odbytnicze), krwotoki w różnych tkankach i narządach (w tym krwawienia wewnątrzgałkowe) oraz zmiany skórne. U szczurów zmiany mikroskopowe w trzustce (włóknienie, przewlekłe zapalenie i krwotoki) korelowały ze swoistą gatunkowo toksycznością trzustkową inhibitorów BTK. Ogólnie rzecz biorąc, działania toksyczne zaobserwowano zarówno u samców, jak i samic po podawaniu najmniejszej dawki, odpowiadającej 23- i 29-krotności AUC w stanie stacjonarnym podczas podawania maksymalnej zalecanej dawki u ludzi (ang. *maximum recommended human dose*, MRHD).

W dedykowanym 6-miesięcznym badaniu dotyczącym wyłącznie oceny toksyczności, w którym podawano doustnie metabolit M2 szczurom, zaobserwowano podobne działania toksyczne jak w przypadku tolebrutynibu po podawaniu najmniejszej dawki, odpowiadającej 6- i 12-krotności AUC M2 w stanie stacjonarnym podczas podawania MRHD tolebrutynibu u samców i samic szczura.

W dwuletnim badaniu rakotwórczości tolebrutynibu u szczurów krwotoki, zmiany skórne, zaburzenia układu immunologicznego oraz zmiany w trzustce występowały po podawaniu najmniejszej dawki odpowiadającej 1,2- i 4,4-krotności AUC w stanie stacjonarnym podczas podawania MRHD, zarówno u samców, jak i samic. Stwierdzono zwiększoną śmiertelność samców szczura podczas ekspozycji 10-krotnie większej niż AUC w stanie stacjonarnym podczas podawania MRHD, w szczególności w wyniku przedwczesnej eutanazji spowodowanej ciężkimi krwotokami wewnątrzgałkowymi. Ogółem wyniki te wskazują, że przedłużone leczenie tolebrutynibem wydaje się obniżać margines ekspozycji na działania toksyczne w zakresie istotnym klinicznie.

W 9-miesięcznym badaniu toksyczności tolebrutynibu u psów zaobserwowano nieuznaną za efekt toksyczny zwiększoną skłonność do krwawień do wielu narządów w przypadku dawek odpowiadających 15-krotności AUC w stanie stacjonarnym podczas podawania MRHD.

#### Potencjalne działania genotoksyczne i rakotwórcze

Na podstawie konwencjonalnych badań *in vitro* i *in vivo* nie stwierdzono potencjalnego działania genotoksycznego ani rakotwórczego tolebrutynibu ani jego metabolitu M2.

#### Toksyczny wpływ na reprodukcję

Nie zaobserwowano wpływu tolebrutynibu na rozwój rozrodczy, zarodkowo-płodowy ani przed- i poporodowy u szczurów i królików po ekspozycji znacznie przekraczającej ekspozycję u człowieka (>100-krotność AUC w stanie stacjonarnym podczas podawania MRHD).

Jednakże w badaniu dotyczącym wpływu tolebrutynibu na rozwój zarodkowo-płodowy u królików odnotowano zależne od dawki niepełne kostnienie kości gnykowej po klinicznie istotnej ekspozycji na metabolit M2 (1,3-krotnie większe niż wartość AUC w stanie stacjonarnym dla M2 przy maksymalnej zalecanej dawce tolebrutynibu [MRHD]). Nie jest znane znaczenie dla ludzi.

Nie zaobserwowano istotnych biologicznie działań metabolitu M2 po bezpośrednim podaniu doustnym w badaniach oceniających płodność ani w badaniach oceniających rozwój przedurodzeniowy i pourodzeniowy u szczurów poddawanych istotnej klinicznie ekspozycji.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Hypromeloza  
Krospowidon typu A  
Magnezu stearynian

#### Otoczka tabletki

Hypromeloza  
Tytanu dwutlenek  
Żelaza tlenek żółty (E172)  
Żelaza tlenek czerwony (E172)  
Makrogol – glikol polietylenowy (400)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry poliamid/aluminium/poli(chlorek winylu) – aluminium wkładane do opakowań składanych (po 7 lub 28 tabletek powlekanych) i pakowane w tekturowe pudełka zawierające po 7, 28 i 98 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 Avenue Raspail  
94250, Gentilly  
Francja

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY (ZA ZWOLNIENIE SERII)**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

## **D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem produktu leczniczego Cenrifki do obrotu w każdym państwie członkowskim podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu musi uzgodnić z właściwym organem krajowym zawartość i format programu edukacyjnego, w tym środki przekazu, sposoby dystrybucji oraz wszelkie inne aspekty programu.

Program edukacyjny ma na celu minimalizację ryzyka polekowego uszkodzenia wątroby (ang. *drug-induced liver injury*, DILI).

W każdym kraju członkowskim, w którym produkt leczniczy Cenrifki jest dostępny w obrocie, podmiot odpowiedzialny zapewni fachowemu personelowi medycznemu, który będzie przepisywać i wydawać produkt leczniczy Cenrifki, oraz pacjentom, którzy będą go stosować, następujący pakiet edukacyjny:

- Materiały edukacyjne dla fachowego personelu medycznego
- Materiały edukacyjne dla pacjenta

## **1. Materiały edukacyjne dla fachowego personelu medycznego**

- Charakterystyka produktu leczniczego (ChPL)
- Przewodnik dla lekarzy przepisujących produkt leczniczy

### **1.1. Przewodnik dla lekarzy przepisujących produkt leczniczy**

**Przewodnik dla lekarzy przepisujących produkt leczniczy** obejmuje następujące kluczowe elementy:

- Wykaz przeciwwskazań.
- Istotne informacje na temat ryzyka DILI, jego monitorowania i leczenia:
  - Informacje wprowadzające:
    - o W badaniach klinicznych fazy 3 dotyczących tolebrutynibu opisywano występowanie istotnego klinicznie DILI, w tym u jednego pacjenta rozwinęła się niewydolność wątroby prowadząca do przeszczepienia narządu; pacjent zmarł w wyniku powikłania po przeszczepieniu.
    - o Częstość występowania przypadków zwiększonej aktywności transaminazy alaninowej (AlAT) w surowicy w badaniach klinicznych, zgodne z informacjami podanymi w ChPL.
    - o Wszystkie przypadki zwiększenia aktywności AlAT >20 x powyżej górnej granicy normy (GGN) lub zwiększenia aktywności AlAT >3 x powyżej GGN z jednoczesnym zwiększeniem stężenia bilirubiny >2 x powyżej GGN wystąpiły w ciągu 12 tygodni od rozpoczęcia leczenia tolebrutynibem.
    - o Uzasadnienie wykonywania cotygodniowych badań kontrolnych w okresie pierwszych 12 tygodni.
  - Rozpoczęcie leczenia:
    - o Należy wykonywać badania aktywności transaminaz w surowicy i stężenia bilirubiny całkowitej przed rozpoczęciem leczenia tolebrutynibem, następnie raz na tydzień podczas pierwszych 12 tygodni leczenia, co miesiąc w miesiącach 4.–12. i co 6 miesięcy w miesiącach 12.–24.:
      - ~ należy rozważyć dodatkowe monitorowanie, jeśli tolebrutynib podawany jest z innymi potencjalnie hepatotoksycznymi produktami leczniczymi.
  - W trakcie leczenia:
    - o Należy przestrzegać zalecanych działań (co obejmuje modyfikacje leczenia) w przypadku zwiększenia aktywności transaminaz i wystąpienia objawów wskazujących na zaburzenia czynności wątroby.
    - o Należy unikać stosowania preparatów ziołowych lub suplementów diety o potencjalnym działaniu hepatotoksycznym.
- Ważne informacje do przekazania pacjentowi:
  - Należy przekazać pacjentowi „Przewodnik dla pacjenta” i informować pacjenta, że w pakiecie znajduje się „Karta pacjenta”, którą powinien stale mieć przy sobie w trakcie leczenia.
  - Należy poinformować pacjenta o znaczeniu wykonywania badań aktywności transaminaz w surowicy i stężenia bilirubiny całkowitej przed rozpoczęciem leczenia tolebrutynibem, następnie raz na tydzień podczas pierwszych 12 tygodni leczenia, co miesiąc w miesiącach 4.–12. i co 6 miesięcy w miesiącach 12.–24.
  - Należy poinformować pacjenta o objawach podmiotowych i przedmiotowych DILI.
  - Należy poinformować pacjenta o konieczności powiadomienia lekarza o podwyższonych wynikach badań enzymów wątrobowych.

- Należy poinformować pacjenta o konieczności powiadomienia lekarza w przypadku objawów DILI.
- Należy poinformować pacjenta o konieczności niezwłocznego powiadomienia lekarza przepisującego lek, jeśli zostaną pominięte zaplanowane badania czynności wątroby.
- Należy poinformować pacjenta, aby unikał podczas leczenia tolebrutynibem stosowania preparatów ziołowych lub suplementów diety o potencjalnym działaniu hepatotoksycznym.

## **2. Materiały edukacyjne dla pacjenta**

- Ulotka dla pacjenta
- Przewodnik dla pacjenta
- Karta pacjenta

### **2.1. Przewodnik dla pacjenta:**

Przewodnik dla pacjenta obejmuje następujące kluczowe elementy:

- Zalecenie zapoznania się z treścią ulotki dołączonej do opakowania i „Przewodnika dla pacjenta” przed rozpoczęciem leczenia.
- Opis ryzyka DILI.
- Opis objawów przedmiotowych i podmiotowych DILI.
- Opis najlepszego sposobu postępowania w razie pojawienia się objawów przedmiotowych i podmiotowych DILI.
- Znaczenie i konieczność wykonywania badań aktywności transaminaz w surowicy i stężenia bilirubiny całkowitej przed rozpoczęciem leczenia tolebrutynibem, następnie raz na tydzień w trakcie pierwszych 12 tygodni leczenia, co miesiąc w miesiącach 4.–12. i co 6 miesięcy w miesiącach 12.–24.
- Konieczność natychmiastowego poinformowania lekarza przepisującego lek, jeśli zostaną pominięte zaplanowane badania czynności wątroby.

### **2.2. Karta pacjenta:**

Karta pacjenta (dołączona do każdego opakowania wraz z ulotką dla pacjenta) jest zgodna z oznakowaniem produktu oraz obejmuje następujące kluczowe elementy:

- Przypomnienie pacjentowi, że tolebrutynib może powodować poważne problemy z wątrobą i wymaga ścisłego przestrzegania regularnego monitorowania czynności wątroby.
- Objawy zaburzeń pracy wątroby: uczucie zmęczenia, nudności, wymioty, ból brzucha, gorączka, wysypa lub świąd skóry, utrata apetytu lub zainteresowania jedzeniem, ciemne zabarwienie moczu lub żółknięcie skóry lub oczu.
- Konieczność natychmiastowego zasięgnięcia porady medycznej w razie wystąpienia objawów problemów z wątrobą.
- Dołączone dane kontaktowe lekarza przepisującego lek.

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **PUDEŁKO TEKSTUROWE**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Cenrifki 60 mg tabletki powlekane  
tolebrutynib

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletki powlekana zawiera 60 mg tolebrutynibu.

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera również laktozę.

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka powlekana

7 tabletek powlekanych  
28 tabletek powlekanych  
98 tabletek powlekanych

#### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

#### **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 Avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francja

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/25/2011/001 (7 tabletek powlekanych)  
EU/1/25/2011/002 (28 tabletek powlekanych)  
EU/1/25/2011/003 (98 tabletek powlekanych)

**13. NUMER SERII**

Numer serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Cenrifki 60 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH POŚREDNICH

### OPAKOWANIE SKŁADANE

#### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cenrifki 60 mg tabletki powlekane  
tolebrutynib

#### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki zawiera 60 mg tolebrutynibu.

#### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również laktozę.

#### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana

7 tabletek powlekanych  
28 tabletek powlekanych

#### 5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

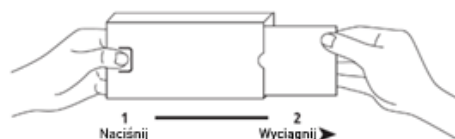
Podanie doustne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

##### Instrukcja otwierania:

Nacisnąć w punkcie 1, jednocześnie wyciągając  
w punkcie 2.

Naciśnij i przytrzymaj tutaj  
Wyciągnij blister



#### 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

#### 8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francja

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/25/2011/001 (7 tabletek powlekanych)  
EU/1/25/2011/002 (28 tabletek powlekanych)  
EU/1/25/2011/003 (98 tabletek powlekanych)

**13. NUMER SERII**

Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Cenrifki 60 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D****18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRZE**

**BLISTER**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Cenrifki 60 mg tabletki powlekane  
tolebrutynib

Podanie doustne

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Sanofi Winthrop Industrie

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

**Dni kalendarzowe**

Poniedziałek

Wtorek

Środa

Czwartek

Piątek

Sobota

Niedziela

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB PASKACH**

**BLISTER, FOLIA ALUMINIOWA**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Cenrifki 60 mg tabletki powlekane  
tolebrutynib

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Sanofi Winthrop Industrie

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

## Karta pacjenta

### Przednia strona karty

#### Karta pacjenta – Cenrifki (tolebrutynib)

Karta zawiera ważne informacje na temat tolebrutynibu. **Pacjent powinien zawsze ją mieć przy sobie.** Przed użyciem należy uważnie zapoznać się z ulotką dla pacjenta i przewodnikiem dla pacjenta.

**Ten lek może spowodować poważne problemy z wątrobą.** Lekarz będzie musiał sprawdzić, czy wątroba działa u pacjenta prawidłowo. Konieczne jest wykonywanie badań krwi:

- **przed rozpoczęciem leczenia,**
- **raz na 7 dni** przez pierwsze 12 tygodni,
- **co miesiąc** w miesiącach od 4. do 12.,
- **co 6 miesięcy** w miesiącach od 12. do 24.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania znajdują się w ulotce dla pacjenta.

### Tylna strona karty

#### Objawy problemów z wątrobą:

Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli pojawią się takie objawy, jak uczucie zmęczenia, nudności, wymioty, bóle brzucha, gorączka, wysypka lub swędzenie skóry, utrata apetytu lub zainteresowania jedzeniem, ciemne zabarwienie moczu, żółknięcie skóry lub oczu.

#### Inne leki, w tym suplementy:

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, zwłaszcza tych, które mogą wpływać na wątrobę, co obejmuje preparaty ziołowe i suplementy diety. W razie wątpliwości należy zasięgnąć porady lekarza.

Imię i nazwisko lekarza przepisującego lek:

.....

Numer telefonu lekarza przepisującego lek:

.....

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

### Cenrifki 60 mg tabletki powlekane tolebrutynib

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Cenrifki i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Cenrifki
3. Jak przyjmować lek Cenrifki
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Cenrifki
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek Cenrifki i w jakim celu się go stosuje

Lek Cenrifki zawiera substancję czynną tolebrutynib. Jest to inhibitor kinaz białkowych, który jest rodzajem substancji regulującej funkcjonowanie układu odpornościowego.

Cenrifki stosuje się w leczeniu wtórnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego (ang. *secondary progressive multiple sclerosis*, SPMS) u dorosłych pacjentów, u których nie wystąpiły żadne rzuty w ciągu ostatnich 2 lat.

Stwardnienie rozsiane (ang. *multiple sclerosis*, MS) to choroba wpływająca na ośrodkowy układ nerwowy, zwłaszcza nerwy w obrębie mózgu i rdzenia kręgowego. W przebiegu stwardnienia rozsianego układ odpornościowy (system obronny organizmu) działa nieprawidłowo i atakuje warstwę ochronną (zwaną osłonką mielinową) wokół komórek nerwowych, powodując stan zapalny, który uniemożliwia prawidłowe działanie nerwów. Wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (SPMS) opisuje się jako stadium choroby, które następuje po początkowym okresie rzutowej postaci stwardnienia rozsianego (ang. *relapsing multiple sclerosis*, RMS) i charakteryzuje się stopniowym stałym pogarszaniem się funkcji neurologicznych z narastającą niepełnosprawnością.

Chociaż sposób działania substancji czynnej leku Cenrifki, tolebrutynibu, nie został w pełni wyjaśniony, uważa się, że działa on na określone komórki odpornościowe w ośrodkowym układzie nerwowym, zwane limfocytami B i komórkami mikrogleju. Uważa się, że ogranicza to aktywację układu odpornościowego i zapobiega stanom zapalnym wywoływanym przez stwardnienie rozsiane, co spowalnia postęp choroby.

## 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Cenrifki

### Kiedy nie stosować leku Cenrifki:

- jeśli pacjent ma uczulenie na tolebrutynib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli pacjent ma problemy z wątrobą o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim;
- jeśli u pacjenta występuje poważne osłabienie układu odpornościowego (np. zespół nabytego niedoboru odporności (AIDS), choroba szpiku kostnego lub ciężkie, nieopanowane zakażenie).

W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Cenrifki należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą:

- jeśli u pacjenta występuje choroba wątroby,
- jeśli pacjent przyjmuje lub planuje przyjmować inne leki, które mogą wpływać na wątrobę, zwłaszcza w ciągu pierwszych 12 tygodni stosowania leku Cenrifki; lekarz może rozważyć alternatywne opcje zamiast tych leków,
- jeśli pacjent stosuje lub planuje stosowanie preparatów ziołowych i suplementów diety; niektóre z nich mogą wpływać na wątrobę i należy unikać ich stosowania podczas przyjmowania leku Cenrifki;
- jeśli u pacjenta występuje zakażenie lub jego organizm nie jest w stanie zwalczać zakażeń (patrz punkt 2 „Zakażenia”),
- jeśli pacjent zamierza się zaszczepić (patrz punkt 2 „Szczepienia”),
- jeśli pacjent ma zaburzenia krzepnięcia, niedawno przeszedł lub ma zaplanowaną operację chirurgiczną lub przyjmuje leki zwiększające ryzyko krwawienia (patrz punkt 2 „Lek Cenrifki a inne leki”),
- jeśli u pacjenta stwierdzono kiedyś nieregularne bicie serca, zwłaszcza migotanie przedsionków,
- jeśli pacjent ma lub miał myśli o zrobieniu sobie krzywdy lub samobójstwie; w razie wystąpienia takich myśli pacjent (lub opiekun pacjenta) powinien niezwłocznie skontaktować się z lekarzem,
- jeśli pacjent przyjmuje leki, które mogą wpływać na stężenie leku Cenrifki we krwi (patrz punkt 2 „Lek Cenrifki a inne leki”).

**Ten lek może powodować nieprawidłowe funkcjonowanie wątroby, szczególnie w pierwszych 12 tygodniach stosowania. Należy niezwłocznie poinformować lekarza, jeśli u pacjenta wystąpią objawy mogące wskazywać na problemy z wątrobą, takie jak:**

- uczucie zmęczenia
- nudności
- wymioty
- bóle brzucha
- gorączka
- wysypka lub swędzenie skóry
- utrata apetytu lub zainteresowania jedzeniem
- ciemne zabarwienie moczu
- żółknięcie skóry lub oczu (żółtaczką)

**Aby zmniejszyć ryzyko problemów z wątrobą, lekarz będzie wykonywać badania krwi oceniające czynność wątroby:**

- przed rozpoczęciem przyjmowania tego leku przez pacjenta,
- po rozpoczęciu przyjmowania tego leku przez pacjenta,
  - raz na 7 dni w trakcie pierwszych 12 tygodni,
  - następnie co miesiąc w miesiącach od 4. do 12.,
  - później co 6 miesięcy w miesiącach od 12. do 24.,
  - a następnie lekarz informuje pacjenta, kiedy będzie trzeba zaplanować kolejne badania krwi i jak często powinny być wykonywane.

Jeśli trzeba było przerwać stosowanie leku Cenrifki z powodu nieprawidłowych wyników badań wątroby lub w razie przerwy w leczeniu trwającej rok lub dłużej, należy po wznowieniu leczenia lekiem Cenrifki rozpocząć wykonywanie badań krwi według powyższego schematu.

Jeśli pominięto któreś z zaplanowanych badań krwi, należy niezwłocznie poinformować o tym lekarza i jak najszybciej umówić się na wykonanie tego badania.

### **Zakażenia**

- Należy porozmawiać z lekarzem przed rozpoczęciem stosowania leku Cenrifki, jeśli u pacjenta występuje zakażenie lub jego organizm nie jest w stanie zwalczać zakażeń. Lek Cenrifki może zwiększać narażenie pacjenta na zakażenia. Jeśli u pacjenta występuje aktywne zakażenie, nie może zacząć przyjmować leku Cenrifki, dopóki zakażenie to nie ustąpi.
- Należy niezwłocznie poinformować lekarza, jeśli podczas stosowania leku Cenrifki pojawią się jakiegokolwiek objawy zakażenia, takie jak kaszel, gorączka, zatknięty nos lub katar, ból gardła, lub bóle głowy. Lekarz zbada pacjenta i może być konieczne tymczasowe przerwanie leczenia, jeśli rozwinię się poważne zakażenie.
- Leki, które mogą osłabiać układ odpornościowy (takie jak leki immunosupresyjne), mogą zwiększać ryzyko zakażeń w wypadku jednoczesnego stosowania z lekiem Cenrifki (patrz punkt 2 „Lek Cenrifki a inne leki”). Lekarz doradzi pacjentowi najwłaściwsze postępowanie, w razie konieczności przyjmowania takich leków podczas leczenia lekiem Cenrifki.

### **Szczepienia**

- Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent niedawno otrzymał jakąkolwiek szczepionkę lub ma być zaszczepiony w najbliższej przyszłości.
- Podczas stosowania leku Cenrifki należy unikać szczepień z użyciem szczepionek zawierających żywe lub żywe osłabione drobnoustroje, ponieważ mogą zwiększać ryzyko zakażeń (patrz punkt 2 „Lek Cenrifki a inne leki”).
- Jeśli pacjent wymaga zaszczepienia z użyciem szczepionki zawierającej żywe lub żywe osłabione drobnoustroje, powinno zostać ono wykonane przynajmniej 2 miesiące przed rozpoczęciem leczenia lekiem Cenrifki.
- Lek Cenrifki może zmieniać skuteczność szczepionek niezawierających żywych drobnoustrojów. Lekarz może zalecić ukończenie wszystkich zalecanych szczepień z użyciem szczepionek niezawierających żywych drobnoustrojów przed rozpoczęciem leczenia lekiem Cenrifki.

### **Przewodnik dla pacjenta**

Lekarz przekaze pacjentowi przewodnik dla pacjenta zawierający ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, o których należy wiedzieć w trakcie przyjmowania leku Cenrifki. Ważne, aby pacjent przeczytał ten przewodnik.

### **Karta pacjenta**

W pakiecie znajduje się karta pacjenta. Należy uważnie zapoznać się z treścią tej karty, w trakcie leczenia zawsze nosić ją przy sobie i okazywać wszystkim osobom z fachowego personelu medycznego zaangażowanym w opiekę nad pacjentem.

### **Dzieci i młodzież**

Tego leku nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie określono dla nich bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności leku Cenrifki.

### **Lek Cenrifki a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Dotyczy to leków na receptę, leków kupowanych bez recepty, leków ziołowych oraz suplementów diety. Lek Cenrifki może wpływać na działanie innych leków, a niektóre inne leki mogą mieć wpływ na działanie tego leku. Leki, preparaty ziołowe lub suplementy diety, które mogą być szkodliwe dla wątroby, mogą zwiększać ryzyko jej uszkodzenia podczas stosowania leku Cenrifki (patrz punkt 2 „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

Przed rozpoczęciem przyjmowania tego leku należy w szczególności powiedzieć lekarzowi, jeżeli pacjent przyjmuje lub niedawno przyjmował którekolwiek z leków wymienionych poniżej.

Leki, które mogą zwiększyć stężenie leku Cenrifki we krwi, co może zwiększać ryzyko działań niepożądanych. Przykłady:

- gemfibrozyl – lek stosowany w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu
- deferazyroks – lek stosowany w leczeniu nadmiaru żelaza w organizmie
- letermowir – lek stosowany w profilaktyce zakażeń wirusowych po przeszczepieniu szpiku kostnego
- selperkatynib – lek stosowany w leczeniu niektórych rodzajów nowotworów

Leki, które mogą zmniejszać stężenie leku Cenrifki we krwi, co może prowadzić do zmniejszenia jego skuteczności. Przykłady:

- preparaty dziurawca – preparaty ziołowe stosowane w leczeniu depresji
- ryfampicyna, nafcylina – antybiotyki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych
- karbamazepina, fenytoina – leki stosowane w leczeniu padaczki i neuralgii
- efawirenz, etrawiryna – leki stosowane w leczeniu zakażenia HIV
- bosentan – lek stosowany w leczeniu podwyższonego ciśnienia krwi w płucach

Leki, które mogą rozrzedzać krew, co może zwiększać ryzyko krwawień. Przykłady:

- warfaryna, heparyna, apiksaban, rywaroksaban, edoksaban – leki zapobiegające powstawaniu zakrzepów (przeciwwzakrzepowe)
- klopidogrel, tikagrelor, prasugrel – leki zapobiegające zlepianiu się płytek krwi (przeciwplatekcyjne)

Leki, które mogą zwiększać ryzyko zakażeń. Przykłady:

- leki, które mogą osłabiać układ odpornościowy – leki immunosupresyjne, takie jak mykofenolan mofetylu, cyklofosfamid lub azatiopryna, a także leki stosowane w leczeniu stanów zapalnych, takie jak leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (ang. *disease-modifying antirheumatic drugs*, DMARD) lub długotrwale stosowane kortykosteroidy (patrz punkt 2 „Zakażenia”)
- szczepionki zawierające żywe lub żywe osłabione drobnoustroje – takie jak szczepionka przeciw ospie wietrznej, doustna szczepionka przeciw polio czy donosowa szczepionka przeciw grypie (patrz punkt 2 „Szczepienia”).

Leki, których stężenie we krwi może wzrastać podczas stosowania leku Cenrifki, co może zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Należy zachować ostrożność w przypadku przyjmowania takich leków razem z lekiem Cenrifki. Przykłady:

- cyklosporyna i takrolimus – leki stosowane w celu osłabienia reakcji immunologicznych i zapobiegania odrzuceniu przeszczepionego narządu
- digoksyna – lek stosowany w leczeniu zaburzeń rytmu serca lub innych chorób serca

### **Ciąża i karmienie piersią**

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Istnieją jedynie ograniczone informacje na temat stosowania leku Cenrifki u kobiet w ciąży. Nie można całkowicie wykluczyć ryzyka dla nienarodzonego dziecka. Dlatego nie zaleca się stosowania leku Cenrifki u kobiet w ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Nie wiadomo, czy lek Cenrifki przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków ani niemowląt karmionych piersią. Jeśli pacjentka karmi piersią lub zamierza karmić piersią, powinna poradzić się lekarza przed rozpoczęciem stosowania tego leku. Pacjentka

musi wspólnie z lekarzem podjąć decyzję, czy powinna karmić piersią podczas stosowania tego leku, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z tego leczenia dla pacjentki.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przewiduje się, aby lek Cenrifki wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **Lek Cenrifki zawiera laktozę**

Lek Cenrifki zawiera laktozę (rodzaj cukru). Jeśli lekarz poinformował o występującej u pacjenta nietolerancji niektórych cukrów, należy skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem tego leku.

## **3. Jak przyjmować lek Cenrifki**

Leczenie z użyciem leku Cenrifki powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz mający doświadczenie w leczeniu stwardnienia rozsianego.

Ten lek należy zawsze przyjmować według zaleceń lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Lek Cenrifki ma postać tabletki stosowanej doustnie. Zalecana dawka to 60 mg raz na dobę, przyjmowana podczas posiłku, najlepiej codziennie o tej samej porze. Lekarz będzie kontrolować czynność wątroby przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia lekiem Cenrifki. W zależności od wyników badań czynności wątroby leczenie może zostać tymczasowo przerwane lub odstawione na stałe.

### **Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Cenrifki**

W razie przyjęcia większej niż zalecana dawki leku Cenrifki należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

### **Pominięcie przyjęcia leku Cenrifki**

Dawkę należy przyjmując możliwie jak najszybciej w tym samym dniu. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

### **Przerwanie przyjmowania leku Cenrifki**

Nie należy przerywać przyjmowania leku Cenrifki ani zmieniać jego dawki bez uprzedniej konsultacji z lekarzem. W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

### **Ciężkie działania niepożądane**

**Lek Cenrifki może spowodować zaburzenia czynności wątroby** (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób).

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pojawią się takie objawy, jak uczucie zmęczenia, nudności, wymioty, bóle brzucha, gorączka, wysypka lub swędzenie skóry, utrata apetytu lub zainteresowania jedzeniem, ciemne zabarwienie moczu, zażółcenie skóry lub oczu.

**Lek Cenrifki może zwiększać prawdopodobieństwo rozwoju zakażeń** (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób).

Ten lek może przyczyniać się do zakażeń w obrębie klatki piersiowej (zapalenie oskrzeli) lub płuc (zapalenie płuc). Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują lub pojawią się

jakiegokolwiek objawy zakażenia, takie jak kaszel, gorączka, zatłokany nos lub katar, ból gardła i bóle głowy.

### **Inne działania niepożądane:**

**Bardzo często** (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

- COVID-19

**Często** (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób)

- grypa
- niewielkie czerwone lub fioletowe plamki spowodowane krwawieniami do skóry (wybroczyny)
- zwiększona skłonność do powstawania siniaków
- ból brzucha
- obfite krwawienia miesiączkowe
- siniaki (stłuczenia)

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek Cenrifki**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku, tekturowym opakowaniu składanym i blistrze po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Cenrifki**

Substancją czynną jest tolebrutynib. Każda tabletkowa powlekana zawiera 60 mg tolebrutynibu. Pozostałe składniki leku to laktoza jednowodna, celuloza mikrokrystaliczna, hypromeloza, krospowidon (typu A), magnezu stearynian, tytanu dwutlenek, żelaza tlenek żółty (E172), żelaza tlenek czerwony (E172), makrogol – glikol polietylenowy (400) (patrz punkt 2 „Lek Cenrifki zawiera laktozę”).

### **Jak wygląda lek Cenrifki i co zawiera opakowanie**

Tabletkowa powlekana 60 mg: pomarańczowa tabletkowa powlekana w kształcie kropli, o długości 12,7 mm, z wytłoczonym napisem „60” po jednej stronie.

Lek jest dostępny w opakowaniach o następujących wielkościach:

Opakowania po 7 tabletek powlekanych w 1 blistrze aluminium-aluminium szczelnie zamkniętym w tekturowym opakowaniu składanym.

Opakowania po 28 tabletek powlekanych w 2 blistrach aluminium-aluminium (każdy po 14 tabletek) szczelnie zamkniętych w tekturowych opakowaniach składanych.

Opakowania po 98 tabletek powlekanych w 7 blistrach aluminium-aluminium (każdy po 14 tabletek) szczelnie zamkniętych w tekturowych opakowaniach składanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

**Podmiot odpowiedzialny**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 Avenue Raspail  
94250, Gentilly  
Francja

**Wytwórca**

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

Swixx Biopharma UAB  
Tel: +370 5 236 91 40

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

Swixx Biopharma OÜ  
Tel: +372 640 10 30

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Swixx Biopharma SIA  
Tel: +371 6 616 47 50

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:****Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<https://www.ema.europa.eu>.