

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Cenrifki 60 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 60 mg tolebrutinibu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 140 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Oranžové tablety v tvare kvapky s dĺžkou 12,7 mm, s vyrazeným označením „60“ na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Cenrifki je indikovaný dospelým pacientom na liečbu roztrúsenej sklerózy so sekundárne progresívnym priebehom (*secondary progressive multiple sclerosis, SPMS*) bez relapsov v posledných 2 rokoch (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať a má na ňu dohliadať lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou roztrúsenej sklerózy.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 60 mg perorálne jedenkrát denne s jedlom. Pred začatím liečby a počas liečby sa má vykonať monitorovanie funkcie pečene (pozri časti 4.3 a 4.4).

Úpravy dávky pri zvýšených hladinách aminotransferázy

V tabuľke 1 sú zhrnuté odporúčania týkajúce sa úpravy dávky a monitorovania pacientov, u ktorých sa počas liečby objavia zvýšené hladiny aminotransferáz (pozri časť 4.4).

Tabuľka 1: Úpravy liečby a monitorovanie pri zvýšených hladinách aminotransferáz

Laboratórne odchýlky	Úpravy liečby
----------------------	---------------

• ALT[†] alebo AST[†] > 3-násobok a ≤ 5-násobok ULN[‡] s klinickými symptómami[‡] ALEBO so súbežnou hladinou celkového bilirubínu > 2-násobok ULN • ALT alebo AST > 5-násobok ULN	• Prerušte liečbu. • Opakujte laboratórne vyšetrenia každé 2-3 dni, až do dosiahnutia klesajúceho trendu hodnôt ALT alebo AST a monitorujte v týždenných intervaloch, kým hodnoty ALT alebo AST neklesnú pod 1,5-násobok ULN. • Vyšetrite s cieľom stanoviť pravdepodobné príčiny.
	Ak sa identifikuje iná príčina ako liekmi indukované poškodenie pečene (<i>drug-induced liver injury</i>, DILI), obnovenie liečby možno zvážiť, ak hladina ALT alebo AST klesne pod 1,5-násobok ULN. Ak po obnovení liečby hladiny ALT alebo AST presiahnu 3-násobok ULN, natrvalo ukončíte liečbu. Ak sa neidentifikuje iná príčina ako DILI: • Ak sa ktorýkoľvek z nasledovných stavov vyskytne ako iniciálna udalosť, natrvalo ukončíte liečbu: ○ ALT alebo AST vyššie > 8-násobok ULN ○ ALT alebo AST vyššie > 5-násobok ULN trvajúce dlhšie ako 2 týždne ○ ALT alebo AST vyššie > 3-násobok ULN a celkový bilirubín vyšší > 2-násobok ULN • Ak vyššie uvedené kritériá nie sú uplatniteľné, pokračujte v liečbe podľa klinickej indikácie.

[†] ALT = alanínaminotransferáza (*alanine aminotransferase*, ALT); AST = aspartátaminotransferáza (*aspartate aminotransferase*, AST); ULN = horná hranica normálu (*upper limit of normal*, ULN)

[‡] Únava, nauzea, vracanie, bolesť alebo citlivosť brucha, horúčka, vyrážka, anorexia, žltáčka a/alebo eozinofília

Vynechaná dávka

Ak dôjde k vynechaniu dávky v určenom čase dňa, dávka sa má užiť čo najskôr v ten istý deň.

Vynechaná dávka sa nemá kompenzovať užitím dvojnásobnej dávky nasledujúci deň.

Osobitné populácie

Starší ľudia

Na základe deskriptívnej štatistiky pozorovaných farmakokinetických koncentrácií nie je u pacientov vo veku 65 rokov a starších potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s ľahkou poruchou funkcie pečene (trieda A podľa Childa-Pugha) nie je potrebná žiadna úprava dávky, hoci pri začatí liečby u týchto pacientov je potrebná opatrnosť. Tolebrutinib je kontraindikovaný u pacientov so stredne ťažkou (trieda B podľa Childa-Pugha) až ťažkou (trieda C podľa Childa-Pugha) poruchou funkcie pečene a u pacientov s východiskovými hladinami ALT alebo AST v sére vyššími ako 1,5-násobok ULN, hladinou alkalickéj fosfatázy vyššou ako 2-násobok ULN (pokiaľ nie sú vysvetlené stabilným chronickým ochorením pečene) alebo hladinou celkového bilirubínu vyššou ako 1,5-násobok ULN (pokiaľ to nie je spôsobené Gilbertovým syndrómom alebo ochorením nesúvisiacim s pečeňou) (pozri časti 4.3, 4.4. a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek sú k dispozícii len veľmi obmedzené údaje, preto sa pacienti s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) majú liečiť tolebrutinibom, len ak prínos liečby prevyšuje riziko, a pacienti sa majú pozorne monitorovať kvôli prejavom toxicity. U pacientov podstupujúcich dialýzu nie sú k dispozícii žiadne údaje (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Cenrifki u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Tento liek je na perorálne použitie. Cenrifki sa musí užívať s jedlom, ideálne každý deň v rovnakom čase. Tablety sa majú prehĺtať celé a zapíť vodou (pozri časť 5.2).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Pacienti so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene. Pacienti s východiskovými hladinami ALT alebo AST v sére vyššími ako 1,5-násobok ULN, hladinou alkalickéj fosfatázy vyššou ako 2-násobok ULN (pokiaľ nie sú vysvetlené stabilným chronickým ochorením pečene) alebo hladinou celkového bilirubínu vyššou ako 1,5-násobok ULN (pokiaľ to nie je spôsobené Gilbertovým syndrómom alebo ochorením nesúvisiacim s pečeňou) (pozri časti 4.2, 4.4. a 5.2).

Pacienti so závažnou imunodeficienciou (napr. so syndrómom získanej imunitnej nedostatočnosti (AIDS), ochorením kostnej drene alebo so závažnými, nekontrolovanými aktívnymi infekciami (pozri časti 4.4 a 4.8).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Liekmi indukované poškodenie pečene (DILI)

V klinických skúšaní bolo u pacientov liečených inhibítormi Brutonovej tyrozínkinázy vrátane tolebrutinibu, hlásené klinicky významné DILI vrátane akútneho zlyhania pečene vedúceho k transplantácii a/alebo úmrtiu (pozri časť 4.8). Pacienti s existujúcim ochorením pečene a pacienti užívajúci iné hepatotoxické lieky, rastlinné prípravky alebo výživové doplnky môžu mať pri užívaní tolebrutinibu zvýšené riziko vzniku DILI. Súčasné používanie tolebrutinibu s inými hepatotoxickými liekmi, najmä počas prvých 12 týždňov podávania, sa má vykonávať s opatnosťou a ak je to možné, majú sa pre tieto lieky zvážiť alternatívne možnosti. Počas liečby tolebrutinibom sa má vyhnúť používaniu potenciálne hepatotoxických rastlinných prípravkov alebo výživových doplnkov. Tolebrutinib je kontraindikovaný u pacientov so stredne ťažkým až ťažkým poškodením pečene (pozri časť 4.3).

Bezpečnostné opatrenia, ktoré sa majú prijať na zmiernenie rizika ťažkého poškodenia pečene.

Liečbu tolebrutinibom nezačínajte u pacientov s existujúcim akútnym alebo chronickým ochorením pečene ani u pacientov s východiskovými hladinami ALT alebo AST v sére vyššími ako 1,5-násobok ULN, hladinou alkalickéj fosfatázy vyššou ako 2-násobok ULN (pokiaľ nie sú vysvetlené stabilným chronickým ochorením pečene) alebo hladinou celkového bilirubínu vyššou ako 1,5-násobok ULN (pokiaľ to nie je spôsobené Gilbertovým syndrómom alebo ochorením nesúvisiacim s pečeňou).

Na zmiernenie rizika významného alebo ireverzibilného DILI vykonajte krvné testy na ALT, AST, alkalickú fosfatázu a bilirubín pred začatím liečby, potom týždenne počas prvých 12 týždňov a mesačne od 4. do 12. mesiaca po začatí liečby. Medzi 12. a 24. mesiacom monitorujte každých 6 mesiacov. Následné pravidelné monitorovanie sa môže vykonávať podľa potreby. Týždenné monitorovanie sa má obnoviť po prerušení liečby z dôvodu zvýšených hladín aminotransferáz alebo z dôvodu prerušenia liečby na 1 rok alebo dlhšie. Počas liečby monitorujte aminotransferázy a bilirubín v sére, najmä u pacientov, u ktorých sa vyskytnú symptómy naznačujúce poruchu funkcie pečene, ako je únava, nauzea, vracanie, bolesť alebo citlivosť v pravom hornom kvadrante brucha, horúčka, vyrážka, anorexia alebo žltacka a/alebo eozinofília. Zvážte dodatočné monitorovanie, ak sa Cenrifki podáva s inými potenciálne hepatotoxickými liekmi. Ak existuje podozrenie, že DILI je vyvolané tolebrutinibom, liečbu ukončite. Ak je poškodenie pečene vyvolané tolebrutinibom nepravdepodobné, pretože bola zistená iná pravdepodobná príčina, možno

zvážiť obnovenie liečby, ak hladiny ALT alebo AST klesnú pod 1,5-násobok ULN. Ak sa nezistia žiadne alternatívne príčiny DILI, liečbu pozastavte alebo natrvalo ukončíte (pozri časť 4.2).

Zdravotnícki pracovníci musia byť oboznámení s edukačnými materiálmi pripravenými na zvládnutie rizika DILI vrátane monitorovania funkcie pečene. Predpisujúci lekári musia každému pacientovi/opatrovateľovi poskytnúť Príručku pre pacienta a poučiť ich o dôležitosti dodržiavania plánovaného laboratórneho monitorovania, o prejavoch a symptómoch DILI a o tom, ako postupovať v prípade výskytu prejavov DILI. Predpisujúci lekári musia pacientov informovať aj o tom, že balenie obsahuje Kartú pacienta a že pacienti majú túto kartu nosiť počas liečby stále so sebou, aby ju mohli predložiť ktorémukol'vek inému zdravotníckemu pracovníkovi, ktorý im poskytuje starostlivosť.

Infekcie

Tolebrutinib môže zvýšiť náchylnosť pacientov na infekcie. Pacienti s aktívnymi akútnymi alebo chronickými infekciami vrátane oportúnnych infekcií, nesmú začať liečbu, kým nedôjde k vyliečeniu infekcie (infekcií). U pacientov je potrebné monitorovať prejavy a symptómy infekcie, okamžite ich vyhodnotiť a vhodne liečiť. Ak sa u pacienta rozvinie akákoľvek závažná infekcia, má sa zvážiť pozastavenie liečby tolebrutinibom a pred opätovným začatím liečby sa má opätovne vyhodnotiť pomer prínosov a rizík. Tolebrutinib je kontraindikovaný u pacientov so závažnou imunodeficienciou, ochorením kostnej drene alebo závažnými, nekontrolovanými aktívnymi infekciami (pozri časť 4.3).

Súbežné používanie s imunosupresívami

Bezpečnosť súbežného používania imunosupresív s tolebrutinibom sa neskúmala. Pri súbežnom používaní tolebrutinibu s imunosupresívami vrátane kortikosteroidov sa však pozorovali vyššie miery infekcií. Pri súbežnom používaní iných imunosupresívnych liekov s tolebrutinibom je potrebná opatrnosť. Údaje o tom, či súbežné používanie steroidov na symptomatickú liečbu relapsov súviselo so zvýšeným rizikom infekcií, sú nejednoznačné (pozri časť 4.5).

Očkovania

Bezpečnosť očkovania živými oslabenými alebo živými očkovacími látkami po liečbe tolebrutinibom sa neskúmala. Používanie živých oslabených alebo živých očkovacích látok však môže predstavovať riziko infekcií, a preto sa mu treba vyhnúť. Ak sú živé oslabené alebo živé očkovacie látky potrebné, majú sa podať minimálne 2 mesiace pred začatím liečby tolebrutinibom. Vzhľadom na mechanizmus účinku na funkciu B-buniek môže tolebrutinib narúšať imunitnú odpoveď na neživé očkovacie látky. Ak je to možné, dokončíte všetky očkovania neživými očkovacími látkami vhodnými pre daný vek podľa súčasných štandardných postupov pre očkovanie ešte pred začatím liečby tolebrutinibom (pozri časť 4.5).

Krvácania

U pacientov liečených tolebrutinibom boli hlásené hemoragické udalosti (pozri časť 4.8). Najčastejšie hlásenými hemoragickými udalosťami boli mukokutánne prejavy vrátane petechií, kontúzií, zvýšenej náchylnosti na tvorbu modrín a silného menštruačného krvácania. Väčšina prípadov bola mierna. Žiadne hemoragické udalosti neboli spojené s trombocytopéniou. Pacientov sledujte, či sa u nich nevyskytujú prejavy a symptómy krvácania vrátane petechií, modrín a nezvyčajného krvácania. Opatrnosť je potrebná u pacientov s poruchami krvácanosti, známou dysfunkciou trombocytov, počtom trombocytov nižším ako 150 000 / μ l alebo pri súbežnom používaní tolebrutinibu s antikoagulantami, antiagregačnými látkami alebo inými liekmi, ktoré môžu zvyšovať riziko krvácania (pozri časť 4.5). Ak sa súbežnému podávaniu nedá vyhnúť, zvýšte frekvenciu sledovania prejavov a symptómov krvácania. Pri plánovaní chirurgických výkonov zvážte pomer prínosov a rizík prerušenia liečby tolebrutinibom na 3 až 7 dní pred a po výkone, pričom zohľadnite povahu operácie a riziko krvácania. V závislosti od závažnosti krvácania prerušte alebo ukončíte liečbu tolebrutinibom a poskytnite primeranú symptomatickú liečbu.

Malignity

Na základe skúseností z klinického skúšania sa nezdá, že by tolebrutinib zvyšoval riziko malignity. U onkologických pacientov liečených inhibítormi BTK však boli hlásené druhé primárne malignity, pričom najčastejším typom boli nemelanómové rakoviny kože.

Fibrilácia/flutter predsiení

U pacientov liečených tolebrutinibom boli hlásené fibrilácia/flutter predsiení. Pacienti so srdcovými arytmiami v anamnéze, najmä fibriláciami/flutterom predsiení, a pacienti s rizikovými faktormi vzniku fibrilácie predsiení (ako je srdcové zlyhávanie alebo hypertenzia) môžu mať zvýšené riziko. Sledujte prejavy a symptómy fibrilácie/flutteru predsiení vrátane palpitácií, závratov, dýchavičnosti alebo nepríjemného pocitu na hrudníku a postupujte podľa potreby.

Samovražedné myšlienky a správanie

Príčinná súvislosť medzi liečbou tolebrutinibom a zvýšeným rizikom samovražedných myšlienok a správania nebola stanovená, u pacientov užívajúcich tolebrutinib boli však hlásené prípady samovražedných myšlienok a správania. Pacienti a opatrovatelia majú byť poučení, aby pozorne sledovali nezvyčajné zmeny nálady alebo správania, alebo objavenie sa samovražedných myšlienok, správania, alebo myšlienok na seba poškodzovanie, a aby takéto symptómy okamžite nahlásili zdravotníckym pracovníkom.

Interakcie so stredne silnými alebo silnými inhibítormi CYP2C8

Očakáva sa, že používanie liekov, ktoré inhibujú aktivitu CYP2C8, bude viesť k zvýšeným hladinám tolebrutinibu a zníženým hladinám aktívneho metabolitu M2. Preventívne sa má vyhnúť súbežnému používaniu stredne silných alebo silných inhibítorov CYP2C8 s tolebrutinibom (pozri časť 4.5).

Interakcie so stredne silnými alebo silnými induktormi CYP3A/2C8

Je potrebné vyhnúť sa súbežnému používaniu tolebrutinibu so stredne silnými alebo silnými induktormi CYP3A/2C8. Ak sa stredne silný alebo silný induktor CYP3A/2C8 musí použiť krátkodobo (< 2 týždne), v liečbe tolebrutinibom sa môže pokračovať. Účinky tolebrutinibu môžu byť počas tohto obdobia oslabené (pozri časť 4.5).

Pomocná látka so známym účinkom

Laktóza

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Tolebrutinib sa metabolizuje hlavne prostredníctvom CYP2C8 a v menšej miere prostredníctvom CYP3A4. Aktívny metabolit M2 sa tvorí z tolebrutinibu výlučne prostredníctvom CYP2C8 a metabolizuje sa hlavne prostredníctvom CYP3A4/5 a v menšej miere prostredníctvom CYP2D6.

Silné alebo stredne silné inhibítory CYP2C8

V porovnaní so samostatným podaním tolebrutinibu po jedle, súbežné podávanie silného inhibítora CYP2C8 (gemfibrozil 600 mg dvakrát denne) zvýšilo hodnotu plochy pod krivkou (*area under the curve*, AUC) 8,4-násobne a C_{max} tolebrutinibu 5,4-násobne, zatiaľ čo AUC M2 sa znížila 25-násobne a C_{max} M2 50-násobne. Klinický význam tejto interakcie nie je známy. Preventívne sa treba vyhnúť súbežnému podávaniu silných inhibítorov CYP2C8 (napr. gemfibrozil) alebo stredne silných inhibítorov CYP2C8 (napr. deferasirox, letermovir, seliperkatinib) s tolebrutinibom (pozri časť 4.4). V prípade známeho stavu pacienta pomalého metabolizéra CYP2C8, je potrebná opatrnosť z dôvodu možných zmien v expozícii tolebrutinibu a M2.

Silné alebo stredne silné induktory CYP3A/2C8

Súbežné podávanie silného induktora CYP3A/2C8 (rifampicín 600 mg raz denne) znížilo AUC aj $C_{\max}$ tolebrutinibu 6,2-násobne, zatiaľ čo AUC M2 sa u zdravých osôb znížila 2,4-násobne a $C_{\max}$ 1,9-násobne. Expozíciu tolebrutinibu a metabolitu M2 môže znížiť aj stredne silný induktor CYP3A/2C8 efavirenz. Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu tolebrutinibu so silnými induktormi CYP3A/2C8 (napr. karbamazepín, fenytoín, rifampicín, ľubovník bodkovaný) alebo stredne silnými induktormi CYP3A/2C8 (napr. bosentan, efavirenz, etravirín, nafcilín). Ak sa musí krátkodobo (< 2 týždne) použiť stredne silný alebo silný induktor CYP3A/2C8, v liečbe tolebrutinibom sa môže pokračovať (pozri časť 4.4).

Imunosupresíva

Pri súbežnom používaní iných imunosupresív (napr. dlhodobo podávané kortikosteroidy, nebiologické a biologické choroby modifikujúce antireumatiká (*disease-modifying antirheumatic drugs*, DMARDs), mofetil-mykofenolát, cyklofosfamid, azatioprin) s tolebrutinibom je potrebná opatrnosť (pozri časť 4.4).

Očkovania

Bezpečnosť očkovania živými oslabenými alebo živými očkovacími látkami (napr. očkovacie látky proti vírusu varicella-zoster, perorálna očkovacia látka proti detskej obrne, nazálne očkovacie látky proti chrípke) po liečbe tolebrutinibom sa neskúmala a v dôsledku potenciálneho rizika infekcií sa mu treba vyhnúť. Účinnosť neživých očkovacích látok sa môže počas liečby tolebrutinibom znížiť (pozri časť 4.4).

Antiagregačné alebo antikoagulačné látky

Pri súbežnom používaní tolebrutinibu s antikoagulanciami (napr. warfarín, heparín, apixabán, rivaroxabán, edoxabán) alebo antiagregačnými látkami (napr. klopidoogrel, tikagrelor, prasugrel) je potrebná opatrnosť v dôsledku rizika hemoragických udalostí. Ak sa súbežnému podávaniu nedá vyhnúť, zvýšte frekvenciu sledovania prejavov a symptómov krvácania (pozri časť 4.4).

Substráty transportérov

In vitro sa preukázal potenciál tolebrutinibu inhibovať transportéry P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 a MATE1. Existuje možné riziko liekových interakcií, preto je pri súbežnom podávaní tolebrutinibu s citlivými substrátmi P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 alebo MATE1 s úzkym terapeutickým rozsahom (napr. digoxín, cyklosporín, takrolimus) potrebná opatrnosť.

Silné inhibítory CYP3A

Pri súbežnom podávaní so silným inhibítorom CYP3A (itraconazol 200 mg denne) sa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike tolebrutinibu. Súbežné podávanie tolebrutinibu v dávke 60 mg po jedle s itraconazolom (200 mg raz denne x 4 dni) zvýšilo AUC aj $C_{\max}$ tolebrutinibu 1,88-násobne a AUC aj $C_{\max}$ M2 1,78-násobne. Počas súbežného podávania so silnými inhibítormi CYP3A nie sú potrebné žiadne úpravy dávky tolebrutinibu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii je iba obmedzené množstvo údajov o použití tolebrutinibu u gravidných žien. Tolebrutinib a/alebo jeho metabolity prechádzali cez placentu u králikov. Štúdie na zvieratách s tolebrutinibom nenaznačujú reprodukčnú toxicitu. Informácie o embryofetálnom vývoji v súvislosti

s aktívnym metabolitom M2 sú však nedostatočné, preto nie je možné vylúčiť riziko pre nenarodené dieťa (pozri časť 5.3). Cenrifki sa neodporúča počas tehotenstva a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu.

Dojčenie

Informácie o vylučovaní tolebrutinibu alebo jeho metabolitov do materského mlieka sú nedostatočné. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť liečbu sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Účinky Cenrifki na fertilitu u ľudí nie sú známe. Štúdie na zvieratách s tolebrutinibom a jeho metabolitom M2 nepreukázali žiadne nežiaduce účinky na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplynvenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Cenrifki nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie sú ochorenie COVID-19 (25,5 %) a infekcie horných dýchacích ciest (16,9 %) (pozri časť 4.4). Najčastejšia závažná nežiaduca reakcia je pneumónia spôsobená ochorením COVID-19 (1,1 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie hlásené pri tolebrutinibe z klinických skúšaní sú uvedené nižšie v tabuľke 2. Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa triedy orgánových systémov MedDRA a kategórií frekvencie. Frekvencie sú definované ako veľmi časté: ($\geq 1/10$), časté: ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté: ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé: ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé: ($< 1/10\,000$), neznáme: (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencie sú nežiaduce reakcie zoradené podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 2: Nežiaduce reakcie

Trieda orgánových systémov MedDRA	Veľmi časté	Časté
Infekcie a nákazy	Ochorenie COVID-19 ¹ Infekcie horných dýchacích ciest ¹	Chríпка Infekcie dolných dýchacích ciest a pľúc ¹
Poruchy ciev		Zvýšená náchylnosť na tvorbu modrín ² Petechie Kontúzie
Poruchy gastrointestinálneho traktu		Bolesť brucha ¹
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		Silné menštruačné krvácanie ²
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšenie alanín-aminotransferázy (ALT) ³

¹ Zahŕňa viacero preferovaných výrazov.

² Súhrnné údaje z klinických štúdií EFC16645 (HERCULES), EFC16033 (GEMINI I) a EFC16034 (GEMINI II)

³ ALT vyššia ako 3-násobok ULN.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Liekmi indukované poškodenie pečene (DILI)

V pivotalnej štúdii EFC16645 (HERCULES) sa zvýšenia ALT vyššie ako 3-násobok hornej hranice normálu (ULN) pozorovali u 4,0 % pacientov liečených tolebrutinibom a u 1,6 % pacientov, ktorí dostávali placebo. Zo 754 pacientov liečených tolebrutinibom malo 0,5 % zvýšenia ALT vyššie ako 20-násobok ULN a 0,3 % malo zvýšenia ALT vyššie ako 3-násobok ULN so súčasnými zvýšeniami bilirubínu vyššími ako 2-násobok ULN, všetky prípady boli bez alternatívnych príčin DILI a všetky sa vyskytli do troch mesiacov od začatia liečby tolebrutinibom. U väčšiny pacientov sa pečeňové enzýmy pacientov po trvalom ukončení liečby tolebrutinibom upravili spontánne bez následkov. U jedného pacienta sa vyvinulo zlyhanie pečene vyžadujúce si transplantáciu pečene a pacient následne zomrel v dôsledku komplikácie po transplantácii (pozri časť 4.4).

Infekcie

V pivotalnej štúdii EFC16645 (HERCULES) sa u 54,4 % pacientov užívajúcich tolebrutinib vyskytli infekcie, z toho 5,2 % hlásilo závažné infekcie (3. alebo vyšší stupeň) v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo (2,9 %). Najčastejšími nežiaducimi reakciami súvisiacimi s infekciou boli ochorenie COVID-19 (25,5 %) a infekcie horných dýchacích ciest (16,9 %). U väčšiny týchto pacientov došlo k vymiznutiu symptómov bez trvalého prerušenia liečby tolebrutinibom. U pacienta so zdravotným postihnutím liečeného tolebrutinibom v dávke 60 mg počas 1,8 rokov sa však vyskytol jeden smrteľný prípad pneumónie (bakteriálnej) s oneskoreným poskytnutím starostlivosti (pozri časť 4.4).

Petechie, zvýšená náchylnosť na tvorbu modrín, silné menštruačné krvácanie, kontúzie

V pivotalnej štúdii EFC16645 (HERCULES) sa u 2,7 % pacientov liečených tolebrutinibom vyskytli petechie v porovnaní s 0,3 % pacientov užívajúcich placebo. U 3,9 % pacientov liečených tolebrutinibom sa vyskytli kontúzie v porovnaní s 1,1 % pacientov užívajúcich placebo. V rámci klinických štúdií EFC16645 (HERCULES), EFC16033 (GEMINI I) a EFC16034 (GEMINI II) sa u 1,5 % pacientov liečených tolebrutinibom prejavila zvýšená náchylnosť na tvorbu modrín v porovnaní s 0 % pacientov užívajúcich placebo a 0,3 % pacientov užívajúcich teriflunomid. U 1,7 % pacientok liečených tolebrutinibom sa vyskytlo silné menštruačné krvácanie v porovnaní s 0,3 % pacientok užívajúcich placebo a 1 % pacientok užívajúcich teriflunomid. U 1 % pacientok so silným menštruačným krvácaním sa vyvinula aj mierna až stredne ťažká anémia. Žiadne z petechií, modrín, silného menštruačného krvácania alebo kontúzií v klinických skúšaniach nesúviseli s trombocytopéniou. Väčšina prípadov bola mierna. Pacienti užívajúci antikoagulačnú alebo antiagregačnú terapiu, pacienti s významným krvácaním v anamnéze v priebehu 6 mesiacov pred skrúingom, s poruchami krvácania, známou dysfunkciou trombocytov, počtom trombocytov pod 150 000 / μ l alebo s veľkým chirurgickým výkonom v priebehu 4 týždňov pred skrúingom boli zo skúšaní vylúčení (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Cenrifki v dávke 240 mg denne podávaný až do 14 dní bol u zdravých dospelých osôb dobre tolerovaný. Prejavy a symptómy predávkovania tolebrutinibom neboli stanovené a neexistuje žiadna špecifická liečba predávkovania. Pacienti, u ktorých dôjde k predávkovaniu, majú byť starostlivo monitorovaní a má im byť poskytnutá vhodná podporná liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresíva, Selektívne imunosupresíva, ATC kód: L04AA62

Mechanizmus účinku

Tolebrutinib je primárny inhibítor Brutonovej tyrozínkinázy (BTK). Hoci presný mechanizmus, ktorým tolebrutinib pôsobí terapeuticky pri roztrúsenej skleróze nie je úplne objasnený, existujú dôkazy potvrdzujúce inhibíciu aktivácie B-buniek, makrofágov a mikroglií v periférii aj v CNS.

Farmakodynamické účinky

Medián obsadenosti BTK v rovnovážnom stave v mononukleárných bunkách periférnej krvi bol u zdravých osôb, ktoré užili tolebrutinib v dávke 60 mg/deň spolu s jedlom, udržiavaný na úrovni vyššej ako 90 % počas 24 hodín.

Elektrofyziológia srdca

Vplyv tolebrutinibu a aktívneho metabolitu M2 na QTc interval sa hodnotil pomocou modelovania vplyvu koncentrácie na QTc na základe údajov získaných počas štúdie fázy 1 s vysokokvalitným záznamom EKG. Pri jednorazových dávkach tolebrutinibu až do 300 mg sa nepozorovali žiadne vplyvy na QTc interval ani na iné parametre EKG.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť tolebrutinibu pri SPMS sa hodnotila u dospelých pacientov v jednej randomizovanej, dvojito zaslepenej, s dvomi skupinami, placebom kontrolovanej, multicentrickej, závislej od dosiahnutia vopred určeného počtu sledovaných udalostí (*event-driven*) pivotnej štúdií s paralelnými skupinami, EFC16645 (HERCULES), s variabilným trvaním liečby v rozmedzí približne od 24 do 48 mesiacov.

Celkovo bolo randomizovaných 1 131 pacientov v pomere 2:1 na podávanie buď tolebrutinibu v dávke 60 mg denne (n = 754) alebo zodpovedajúceho placeba denne (n = 377). Všetci pacienti (vo veku od 18 do 60 rokov vrátane) mali predchádzajúcu diagnózu roztrúsenej sklerózy s relaps-remitujúcim priebehom (*relapsing remitting multiple sclerosis*, RRMS), aktuálnu diagnózu SPMS, doloženú progresiu zneschopnenia pozorovanú počas 12 mesiacov pred skríningom, východiskovú hodnotu na rozšírenej stupnici stavu zneschopnenia (*Expanded Disability Status Scale*, EDSS) od 3 do 6,5 a absenciu klinických relapsov počas minimálne 24 mesiacov. Žiadni pacienti neboli vylúčení na základe MRI aktivity pri východiskovom vyšetrení. Pacienti s ALT, AST alebo celkovým bilirubínom vyššími ako 1,5-násobok ULN (pokiaľ neboli spôsobené Gilbertovým syndrómom alebo ochorením nesúvisiacim s pečťou) alebo ALP vyššou ako 2-násobok ULN boli zo štúdie vylúčení. Neurologické vyšetrenia sa vykonávali každých 12 týždňov a v čase podozrenia relapsu. MRI mozgu sa vykonávalo na začiatku a v 6., 12., 18., 24., 36. mesiaci a následne každý rok až do ukončenia štúdie.

Východiskové demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia boli medzi oboma liečenými skupinami vyvážené. Východiskový priemerný vek pacientov bol 48,9 rokov; 61,5 % boli ženy. Medián času od nástupu symptómov RRMS bol 16,2 rokov a priemerná hodnota EDSS bola 5,5. Pri východiskovom vyšetrení malo 12,7 % pacientov jednu alebo viac T1 gadolínium (Gd) sa zvyrazňujúcich lézií.

Primárnym koncovým ukazovateľom bol čas do nástupu potvrdenej 6-mesačnej progresie zneschopnenia (*confirmed disability progression*, CDP). Progresia zneschopnenia bola definovaná ako zvýšenie skóre EDSS o 1,0 bod alebo viac oproti východiskovej hodnote, ak bola východisková hodnota EDSS 5,0 alebo nižšia, alebo o zvýšenie 0,5 bodu a viac, ak bola východisková hodnota EDSS nad 5,0. Progresia zneschopnenia sa považovala za potvrdenú, ak sa zvýšenie EDSS stanovilo pri pravidelne plánovanej návšteve minimálne 6 mesiacov po začiatočnom zdokumentovaní

neurologického zhoršenia, pričom pri hodnotení EDSS pri nástupe aj pri potvrdení sa v predchádzajúcich 90 dňoch nevyskytli žiadne relapsy. Ďalšie ukazovatele výsledkov zahŕňali nové alebo zväčšujúce sa T2-hyperintenzívne lézie, oddialenie potvrdenej 3-mesačnej progresie zneschopnenia, potvrdené 6-mesačné zlepšenie zneschopnenia (*confirmed disability improvement*, CDI) a 20 % zvýšenie pri časovanom 25-stopovom teste chôdze (*timed 25-foot walk test*, T25-FW) a 9 jamkovom teste s kolíkmi (*9-hole peg test*, 9-HPT) potvrdené počas minimálne 3 mesiacov.

Na základe analýzy času do výskytu udalosti sa riziko 6-mesačnej CDP u pacientov liečených tolebrutinibom v porovnaní s placebom významne znížilo o 31 % (pozri obrázok 1). Tolebrutinib významne znížil aj riziko 3-mesačnej CDP o 24 %. Analýza MRI preukázala, že u pacientov liečených tolebrutinibom došlo v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo k významnému, 38 % zníženiu upraveného priemerného počtu nových a/alebo zväčšujúcich sa T2-hyperintenzívnych lézií za rok. Celkovo výsledky sekundárneho koncového ukazovateľa, „času do nástupu pretrvávajúceho 20 % zvýšenia pri teste 9-HPT“ nedosiahli štatistickú významnosť; „čas do nástupu pretrvávajúceho 20 % zvýšenia pri teste T25-FW potvrdeného počas minimálne 3 mesiacov“ a „6-mesačného CDI“ nedosiahli formálnu štatistickú významnosť na základe vopred stanoveného hierarchického poradia testovania.

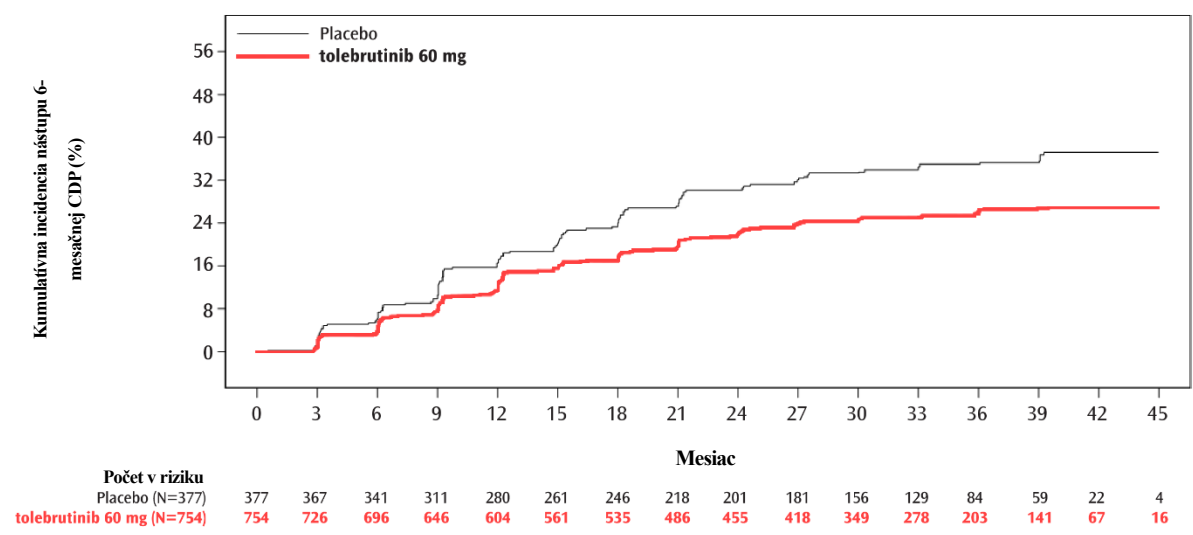
Podrobnejšie výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 3 a Kaplanove-Meierove krivky pre 6-mesačnú CDP sú znázornené na obrázku 1.

Tabuľka 3 - Klinické koncové ukazovatele a koncové ukazovatele MRI u dospelých pacientov s SPMS v štúdiu EFC16645 (HERCULES)

	Tolebrutinib 60 mg denne n = 754	Placebo n = 377
Klinické výsledky		
6-mesačná CDP, podiel pacientov	22,6 %	30,7 %
Miera rizika (95 % IS)	0,69 (0,55; 0,88)*	
3-mesačná CDP, podiel pacientov	27,6 %	34,2 %
Miera rizika (95 % IS)	0,76 (0,61; 0,94)*	
Pretrvávajúce 20 % zvýšenie pri teste 9-HPT počas minimálne 3 mesiacov, podiel pacientov	19,0 %	19,6 %
Miera rizika (95 % IS)	0,97 (0,74; 1,29)	
Pretrvávajúce 20 % zvýšenie pri teste T25-FW počas minimálne 3 mesiacov, podiel pacientov	41,1 %	49,6 %
Miera rizika (95 % IS)	0,77 (0,64; 0,92)	
6-mesačné CDI, podiel pacientov	8,6 %	4,5 %
Miera rizika (95 % IS)	1,88 (1,10; 3,21)	
Koncový ukazovateľ MRI		
Nové a/alebo zväčšujúce sa T2-hyperintenzívne lézie za rok	1,8	2,9
Relatívne riziko (95 % IS)	0,62 (0,43; 0,90)*	

* Štatisticky významné pri zohľadnení multiplicity

Obrázok 1: Štúdia EFC16645 (HERCULES) - Kaplanov-Meierov graf kumulatívnej miery incidencie nástupu 6-mesačnej CDP - ITT populácia



Tolebrutinib preukázal celkový prínos z hľadiska času do nástupu 6-mesačnej CDP u pacientov s východiskovými T1 Gd-zvýrazňujúcimi sa léziami, aj u pacientov bez nich, a to napriek numerickým rozdielom vo veľkosti dosiahnutých účinkov liečby. Účinok liečby tolebrutinibom na čas do nástupu 6-mesačnej CDP v podskupine pacientov s východiskovými T1 Gd-zvýrazňujúcimi sa léziami (t. j. aktívna SPMS) ($n = 142$) (zníženie rizika o 65 %, HR 0,35 [95 % IS 0,18; 0,66]) bol numericky väčší v porovnaní s podskupinou pacientov bez východiskových T1 Gd-zvýrazňujúcich sa lézií (t. j. neaktívna SPMS) ($n = 989$) (zníženie rizika o 22 %, HR 0,78 [95 % IS 0,60; 1,01]).

Štúdie EFC16033 (GEMINI I) a EFC16034 (GEMINI II) boli randomizované, dvojito zaslepené, dvojito simulované (*double-dummy*), aktívne kontrolované štúdie s teriflunomidom s pacientmi s roztrúsenou sklerózou s prejavmi relapsu (RMS). Približne 99 % zaradených pacientov malo diagnostikovanú RRMS a približne 1 % SPMS. Obe štúdie nedosiahli svoj primárny cieľ, ktorým bolo preukázanie významného zlepšenia ročnej miery relapsov (*annualised relapse rates*, ARR) v porovnaní s teriflunomidom. Súhrnné údaje vopred špecifikovanej analýzy z oboch štúdií preukázali 29 % zníženie relatívneho rizika 6-mesačného potvrdeného zhoršenia zneschopnenia (CDW) pri tolebrutinibe v porovnaní s teriflunomidom (HR 0,71 [95% IS 0,53; 0,95]), pričom 77,9 % z udalostí 6-mesačného CDW predstavovalo progresiu nezávislú od aktivity relapsov (*progression independent of relapse activity*, PIRA) charakterizovanú absenciou posúdených relapsov v priebehu 90 dní pred alebo po nástupe zhoršenia zneschopnenia.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s tolebrutinibom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie na liečbu roztrúsenej sklerózy (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika tolebrutinibu sa skúmala u zdravých osôb a pacientov s roztrúsenou sklerózou. Priemerná maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) a hodnoty AUC tolebrutinibu sa zvyšovali viac než úmerne dávke v rozmedzí 5 až 60 mg, zatiaľ čo pri dávkach v rozmedzí 60 až 300 mg sa zvyšovali približne úmerne dávkam. Pri odporúčanej dávke 60 mg jedenkrát denne užívaní s jedlom bola priemerná koncentrácia tolebrutinibu v rovnovážnom stave 29,6 ng·h/ml s koeficientom variácie (*coefficient of variation*, CV) 60 % a maximálna koncentrácia v plazme C_{max} 9,94 ng/ml s koeficientom variácie 62 % a pri metabolite M2 bola priemerná koncentrácia tolebrutinibu v rovnovážnom stave 84,6 ng·h/ml (CV 62 %) a maximálna koncentrácia v plazme C_{max} 27,5 ng/ml (CV 59 %). Metabolit M2 cirkuluje s expozíciou približne 2,4- až 6,5-násobne vyššou v porovnaní s materskou látkou a vykazuje podobnú účinnosť kovalentnej väzby na BTK na nanomolárnej úrovni ako tolebrutinib.

Absorpcia

Absolútna perorálna biologická dostupnosť tolebrutinibu po podaní jednorazovej perorálnej dávky 60 mg s jedlom bola 10,3 %, zvýšená 2-násobne v porovnaní so stavom nalačno. Podanie jednorazovej perorálnej dávky 60 mg po jedle viedlo k 1,77-násobnému zvýšeniu expozície tolebrutinibu bez zvýšenia expozície metabolitu M2. Medián času do dosiahnutia $C_{\max}$ tolebrutinibu a M2 bol približne 1,3 hodiny vo všetkých skúmaných populáciách.

Distribúcia

Distribučný objem tolebrutinibu v rovnovážnom stave bol približne 255 l. *In vitro* neviazaná frakcia tolebrutinibu sa pohybovala v rozmedzí od 11,1 do 12,5 % a M2 od 8,65 do 38 %. U zdravých osôb tolebrutinib a metabolit M2 prenikajú do cerebrospinálneho moku (*cerebrospinal fluid*, CSF), s priemerným pomerom medzi CSF a plazmou až do 1,16 pri tolebrutinibe a 0,45 pri metabolite M2.

Biotransformácia

Tolebrutinib sa metabolizuje hlavne prostredníctvom CYP2C8 a v menšej miere prostredníctvom CYP3A4. Metabolit M2 vzniká z tolebrutinibu výlučne cez CYP2C8 a ďalej sa metabolizuje predovšetkým prostredníctvom CYP3A4/5 a v menšej miere cez CYP2D6. M2 cirkuluje s expozíciou 2,4- až 6,5-krát vyššou v porovnaní s materskou látkou a vykazuje podobnú účinnosť kovalentnej väzby na BTK na nanomolárnej úrovni ako tolebrutinib.

Eliminácia

Po podaní jednorazových dávok až do 300 mg a opakovaných dávok až do 240 mg boli terminálne polčasy tolebrutinibu a M2 podobné (4,4 až 7,8 hodiny) a po jednorazovom a opakovanom podávaní jedenkrát denne sa v závislosti od dávky nemenili, pričom po opakovanom podávaní nedošlo k žiadnej merateľnej kumulácii.

Vylučovanie

Po podaní jednorazovej 60 mg dávky rádioaktívne značeného tolebrutinibu zdravým osobám sa v priebehu 216 hodín vylúčilo viac ako 90 % dávky, pričom väčšina rádioaktivity (85 %) sa vylúčila do 72 hodín. V stolici sa vylúčilo 78 % dávky a v moči 14 % dávky. Nezmenený tolebrutinib predstavoval 3,8 % rádioaktívne značenej dávky vylúčenej stolicou, v moči sa nezistil žiadny.

Charakteristiky v osobitných skupinách pacientov

Pohlavie, telesná hmotnosť, rasa a starší pacienti

Na základe deskriptívnej štatistiky pozorovaných farmakokinetických koncentrácií u pacientov nemali pohlavie, vek (v rozsahu 18 až 76 rokov), telesná hmotnosť (v rozsahu 37 až 143 kg) a rasa žiadny významný vplyv na farmakokinetiku tolebrutinibu.

Porucha funkcie obličiek

Po podaní jednorazovej perorálnej dávky 60 mg tolebrutinibu po jedle pacientom s ťažkou poruchou funkcie obličiek (GFR menej ako 30 ml/min.), ktorí si nevyžadovali dialýzu, boli hodnoty $C_{\max}$ a AUC celkového a neviazaného tolebrutinibu u osôb mierne vyššie ($\leq 1,6$ -násobne) v porovnaní s osobami s normálnou funkciou obličiek. Hodnoty $C_{\max}$ celkového a neviazaného M2 boli podobné a hodnoty AUC boli mierne vyššie ($\leq 1,2$ -násobne). U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek sú k dispozícii len veľmi obmedzené údaje. Tolebrutinib sa neskúmal u pacientov vyžadujúcich si dialýzu (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene

Po podaní jednorazovej perorálnej dávky 60 mg tolebrutinibu po jedle osobám s ľahkou poruchou funkcie pečene boli hodnoty AUC celkového a neviazaného tolebrutinibu a M2 podobné (v rozmedzí 0,87- až 1,26-násobku). Neuskutočnili sa žiadne formálne štúdie, ktoré by skúmali vplyv stredne

ťažkej alebo ťažkej poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku tolebrutinibu. Tolebrutinib je kontraindikovaný u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene a u pacientov s východiskovými hladinami ALT alebo AST v sére vyššími ako 1,5-násobok ULN, hladinou alkalickéj fosfatázy vyššou ako 2-násobok ULN (pokiaľ nie sú vysvetlené stabilným chronickým ochorením pečene) alebo hladinou celkového bilirubínu vyššou ako 1,5-násobok ULN (pokiaľ to nie je spôsobené Gilbertovým syndrómom alebo ochorením nesúvisiacim s pečeňou) (pozri časti 4.2, 4.3 a 4.4).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxicita po opakovanom podávaní

V 6-mesačnej štúdiu toxicity perorálne podávaného tolebrutinibu potkanom sa pozorovala toxicita limitovaná dávkou. Pozostávala z účinkov na imunitný systém (znížená odpoveď na antigén a zvýšená náchylnosť na rektálne parazity), krvácania v rôznych tkanivách a orgánoch (vrátane vnútroočného krvácania) a kožných lézií. Mikroskopické nálezy v pankrease (fibróza, chronický zápal a krvácania) korelovali s druhovo špecifickou pankreatickou toxicitou inhibítorov BTK u potkanov. Vo všeobecnosti sa toxicity pozorovali pri najnižšej podanej dávke, ktorá zodpovedala 23- a 29-násobku AUC v rovnovážnom stave pri maximálnej odporúčanej dávke pre ľudí (*maximum recommended human dose*, MRHD) u samcov a samíc potkanov.

V špecializovanej 6-mesačnej štúdiu toxicity s perorálnym podávaním metabolitu M2 potkanom sa pri najnižšej podanej dávke pozorovali toxicity podobné toxicitám tolebrutinibu, čo zodpovedalo 6- a 12-násobku AUC metabolitu M2 v rovnovážnom stave pri MRHD tolebrutinibu u samcov a samíc potkanov.

V dvojročnej štúdiu karcinogenity tolebrutinibu na potkanoch sa pri najnižšej podanej dávke, ktorá zodpovedala 1,2- a 4,4-násobku AUC v rovnovážnom stave pri MRHD, sa u samcov a samíc potkanov vyskytli krvácania, kožné lézie, účinky na imunitný systém a pankreatické nálezy. U samcov potkanov sa pri expozíciách zodpovedajúcich 10-násobku AUC v rovnovážnom stave pri MRHD vyskytla zvýšená mortalita, predovšetkým následkom predčasnej eutanázie z dôvodu závažných vnútroočných krvácaní. Tieto zistenia celkovo naznačujú, že dlhodobá liečba tolebrutinibom pravdepodobne znižuje expozičnú rezervu pre toxicity až do klinicky významnej oblasti.

V 9-mesačnej štúdiu toxicity tolebrutinibu na psoch sa od 15-násobku AUC v rovnovážnom stave pri MRHD pozorovala nie škodlivá zvýšená tendencia ku krvácaniu vo viacerých orgánoch.

Genotoxický a karcinogénny potenciál

Na základe konvenčných štúdií *in vitro* a *in vivo* sa u tolebrutinibu ani u metabolitu M2 nepozoroval žiadny genotoxický alebo karcinogénny potenciál.

Reprodukčná toxicita

U potkanov a králikov sa pri expozíciách dostatočne prevyšujúcich expozíciu u ľudí (> 100-násobok AUC v rovnovážnom stave pri MRHD) nepozorovali žiadne účinky tolebrutinibu na reprodukciu, embryofetálny vývoj a prenatálny/postnatálny vývoj.

V štúdiu vplyvu tolebrutinibu na embryofetálny vývoj na králikoch sa však pri klinicky významnej expozícii metabolitu M2 pozorovala neúplná osifikácia jazyľky závislá od dávky (< 1,3-násobok AUC metabolitu M2 v rovnovážnom stave pri MRHD tolebrutinibu). Význam tohto nálezu pre ľudí nie je známy.

V štúdiách fertility alebo prenatálneho a postnatálneho vývoja na potkanoch sa po priamom perorálnom podaní metabolitu M2 pri klinicky významných expozíciách nepozorovali žiadne biologicky významné účinky.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

monohydrát laktózy
mikrokryštalická celulóza
hypromelóza
krospovidón typu A
stearát horečnatý

Obal tablety

hypromelóza
oxid titaničitý
žltý oxid železitý (E172)
červený oxid železitý (E172)
makrogol - polyetylén glykol (400)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Polyamid/hliník/polyvinylchlorid - hliníkové blistre vložené v puzdrách (7 alebo 28 filmom obalených tabliet) a balené v škatuľkách obsahujúcich 7, 28 a 98 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250, Gentilly
Francúzsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/25/2011/001

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. júna 2026

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

• Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika

Pred uvedením Cenrifki na trh v každom členskom štáte sa musí držiteľ rozhodnutia o registrácii dohodnúť s príslušnou štátnou autoritou na obsahu a formáte edukačného programu vrátane komunikačných médií, spôsobov distribúcie a akýchkoľvek ďalších aspektov programu.

Edukačný program je zameraný na minimalizáciu rizika liekmi indukovaného poškodenia pečene (DILI).

Držiteľ rozhodnutia o registrácii musí zabezpečiť, aby v každom členskom štáte, kde sa Cenrifki uvádza na trh, mali všetci zdravotnícki pracovníci a pacienti, u ktorých sa očakáva, že budú predpisovať, vydávať alebo používať Cenrifki, prístup k nasledovnému edukačnému balíku alebo im bol poskytnutý:

- Edukačné materiály pre zdravotníckych pracovníkov (*healthcare professionals*, HCP)

- edukačné materiály pre pacientov

1. Edukačné materiály pre HCP

- Súhrn charakteristických vlastností lieku (*Summary of Product Characteristics*, SPC)
- Príručka pre predpisujúceho lekára

1.1. Príručka pre predpisujúceho lekára:

Príručka pre predpisujúceho lekára obsahuje nasledovné kľúčové prvky:

- Zoznam kontraindikácií.
- Relevantné informácie o riziku DILI, jeho monitorovaní a liečbe:
 - Súvislosti:
 - o V klinických skúšaniach fázy 3 s tolebrutinibom bolo hlásené klinicky významné DILI vrátane jedného pacienta, u ktorého sa vyvinulo zlyhanie pečene vyžadujúce si transplantáciu a následným úmrtím v dôsledku komplikácie po transplantácii.
 - o Výskyt prípadov zvýšenej hladiny alanínaminotransferázy (ALT) v sére v klinických skúšaniach, v súlade s informáciami uvedenými v SPC.
 - o Všetky prípady zvýšení ALT > 20-násobok hornej hranice normálu (ULN) alebo zvýšenia ALT > 3-násobok ULN so súčasným zvýšením bilirubínu > 2-násobok ULN sa vyskytli v priebehu 12 týždňov od začatia liečby tolebrutinibom.
 - o Odôvodnenie týždenného monitorovania počas prvých 12 týždňov.
 - Začatie liečby:
 - o Pred začatím liečby tolebrutinibom stanovte hladiny sérových aminotransferáz a celkového bilirubínu; následne ich monitorujte týždenne počas prvých 12 týždňov, raz mesačne od 4. do 12. mesiaca a potom každých 6 mesiacov v období medzi 12. a 24. mesiacom liečby:
 - ~ Zvážte dodatočné monitorovanie v prípade, ak sa tolebrutinib podáva súbežne s inými potenciálne hepatotoxickými liekmi.
 - Počas liečby:
 - o Dodržiavajte odporúčané postupy (vrátane úprav liečby) pri liečbe zvýšených hladín aminotransferáz a symptómov naznačujúcich poruchu funkcie pečene.
 - o Vyhnite sa používaniu potenciálne hepatotoxických rastlinných prípravkov alebo výživových doplnkov.
- Dôležité informácie, ktoré je potrebné povedať pacientovi:
 - Poskytnite pacientovi Príručku pre pacienta a informujte pacienta, že súčasťou balenia je Karta pacienta, ktorú má počas liečby nosiť neustále so sebou.
 - Poučte pacienta o dôležitosti absolvovania testov na stanovenie hladín sérových aminotransferáz a celkového bilirubínu pred začatím liečby, následne týždenne počas prvých 12 týždňov, raz mesačne od 4. do 12. mesiaca a potom každých 6 mesiacov v období medzi 12. a 24. mesiacom liečby tolebrutinibom.
 - Poučte pacienta o prejavoch a symptómoch DILI.
 - Poučte pacienta o dôležitosti upozorniť predpisujúceho lekára v prípade zvýšených pečenných enzýmov.
 - Poučte pacienta o dôležitosti upozorniť predpisujúceho lekára v prípade výskytu prejavov DILI.
 - Poučte pacienta, aby okamžite informoval predpisujúceho lekára v prípade vynechania testu pečenných funkcií.
 - Poučte pacienta, aby sa počas liečby vyhýbal používaniu potenciálne hepatotoxických rastlinných prípravkov alebo výživových doplnkov.

2. Edukačné materiály pre pacienta

- Písomná informácia pre používateľa
- Príručka pre pacienta
- Karta pacienta

2.1. Príručka pre pacienta:

Príručka pre pacienta obsahuje nasledovné kľúčové prvky:

- Odporúčanie prečítať si Písomnú informáciu pre používateľa a Príručku pre pacienta pred začatím liečby.
- Opis rizika DILI.
- Opis prejavov a symptómov DILI.
- Opis najvhodnejšieho postupu v prípade, ak sa objavia prejavy a symptómy DILI.
- Informáciu o dôležitosti a nevyhnutnosti absolvovania testov na stanovenie hladín sérových aminotransferáz a celkového bilirubínu pred začatím liečby, následne týždenne počas prvých 12 týždňov, raz mesačne od 4. do 12. mesiaca a potom každých 6 mesiacov v období medzi 12. a 24. mesiacom liečby tolebrutinibom.
- Pokyn okamžite informovať predpisujúceho lekára v prípade vynechania testu pečenevých funkcií.

2.2. Karta pacienta:

Karta pacienta (vložená v každom balení spolu s Písomnou informáciou pre používateľa) je v súlade s označením obalu lieku a obsahuje nasledovné kľúčové prvky:

- Pripomienku pre pacienta, že tolebrutinib môže spôsobiť závažné problémy s pečeňou a vyžaduje si prísne dodržiavanie pravidelného sledovania funkcie pečene.
- Príznaky môžu zahŕňať únavu, nevoľnosť, vracanie, bolesť brucha, horúčku, vyrážku alebo svrbenie kože, stratu chuti do jedla alebo záujmu o jedlo, tmavo sfarbený moč alebo zožltnutie kože alebo očí.
- Pokyn okamžite vyhľadať lekársku pomoc alebo radu lekára, ak sa vyskytnú príznaky problémov s pečeňou.
- Obsahuje kontaktné údaje predpisujúceho lekára.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽKA****1. NÁZOV LIEKU**

Cenrifki 60 mg filmom obalené tablety
tolebrutinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 60 mg tolebrutinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje aj laktózu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety

7 filmom obalených tabliet
28 filmom obalených tabliet
98 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francúzsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/25/2011/001 (7 filmom obalených tabliet)
EU/1/25/2011/002 (28 filmom obalených tabliet)
EU/1/25/2011/003 (98 filmom obalených tabliet)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Cenrifki 60 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA STREDNOM OBALE

PUZDRO

1. NÁZOV LIEKU

Cenrifki 60 mg filmom obalené tablety
tolebrutinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 60 mg tolebrutinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK

Obsahuje aj laktózu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety

7 filmom obalených tabliet
28 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

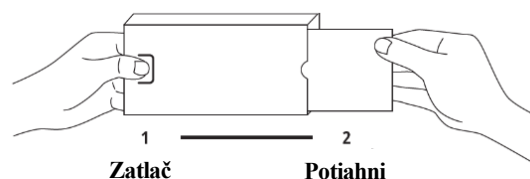
Perorálne použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Pokyny na otvorenie:

Zatlačte v bode 1 a súčasne potiahnite v bode 2.

1. Stlačte a držte tu
2. Vytiahnite kartu blistra



6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francúzsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/25/2011/001 (7 filmom obalených tabliet)
EU/1/25/2011/002 (28 filmom obalených tabliet)
EU/1/25/2011/003 (98 filmom obalených tabliet)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Cenrifki 60 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH**KARTA BLISTRA****1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Cenrifki 60 mg filmom obalené tablety
tolebrutinib

Perorálne použitie.

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sanofi Winthrop Industrie

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Kalendárne dni

Pondelok

Utorok

Streda

Štvrtok

Piatok

Sobota

Nedeľa

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

HLINÍKOVÁ FÓLIA BLISTRA

1. NÁZOV LIEKU

Cenrifki 60 mg filmom obalené tablety
tolebrutinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sanofi Winthrop Industrie

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Karta pacienta

Predná strana karty

Karta pacienta – Cenrifki (tolebrutinib)

Táto Karta obsahuje dôležité informácie o tolebrutinibe. **Noste ju neustále so sebou.**

Pred použitím si pozorne prečítajte Písomnú informáciu pre používateľa a Príručku pre pacienta.

Tento liek môže spôsobiť závažné problémy s pečeňou. Lekár musí kontrolovať, či vaša pečeň pracuje správne. Preto musíte absolvovať nasledovné vyšetrenia krvi:

- **Pred začatím liečby**
- **Raz za 7 dní** počas prvých 12 týždňov
- **Raz mesačne** v období od 4. do 12. mesiaca
- **Každých 6 mesiacov** v období od 12. do 24. mesiaca

Ďalšie informácie o bezpečnosti nájdete v Písomnej informácii pre používateľa.

Zadná strana karty

Prejavy a príznaky problémov s pečeňou:

Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak máte príznaky, ako sú únava, nevoľnosť, vracanie, bolesť brucha, horúčka, vyrážka alebo svrbenie kože, strata chuti do jedla alebo záujmu o jedlo, tmavo sfarbený moč alebo zožltnutie kože alebo očí.

Iné lieky vrátane výživových doplnkov:

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, najmä tie, ktoré môžu ovplyvniť vašu pečeň vrátane rastlinných a výživových doplnkov, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre. Ak si nie ste niečím istý, poraďte sa so svojim lekárom.

Meno predpisujúceho lekára:.....

Telefónne číslo predpisujúceho lekára:

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Cenrifki 60 mg filmom obalené tablety tolebrutinib

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Cenrifki a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Cenrifki
3. Ako užívať Cenrifki
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Cenrifki
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Cenrifki a na čo sa používa

Cenrifki obsahuje liečivo tolebrutinib. Je to inhibítor proteínkinázy, čo je typ látky, ktorá upravuje činnosť imunitného systému.

Cenrifki sa používa u dospelých na liečbu roztrúsenej sklerózy so sekundárne progresívnym priebehom (*secondary progressive multiple sclerosis*, SPMS), u ktorých sa nevyskytli žiadne relapsy v posledných 2 rokoch.

Roztrúsená skleróza (*multiple sclerosis*, MS) postihuje centrálny nervový systém, najmä nervy v mozgu a mieche. Pri MS imunitný systém (obranný systém tela) nefunguje správne a napáda ochrannú vrstvu (nazývanú myelínová pošva) okolo nervových buniek a spôsobuje zápal, ktorý bráni správne fungovaniu nervov. Roztrúsená skleróza so sekundárne progresívnym priebehom (*secondary progressive multiple sclerosis*, SPMS) je opisovaná ako štádium ochorenia, ktoré nasleduje po počiatočnom období roztrúsenej sklerózy s prejavmi relapsu (*relapsing multiple sclerosis*, RMS) a je charakterizované postupným, stabilným zhoršovaním neurologických funkcií a narastajúcou invaliditou.

Hoci spôsob účinku liečiva v Cenrifki, tolebrutinibu, nie je úplne objasnený, predpokladá sa, že pôsobí na špecifické imunitné bunky v centrálnom nervovom systéme, známe ako B-bunky a mikroglie. Očakáva sa, že tým zníži aktiváciu imunitného systému a zabráni zápalu spôsobenému MS, čím spomalí progresiu ochorenia.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Cenrifki

Neužívajte Cenrifki:

- ak ste alergický na tolebrutinib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6)
- ak máte stredne ťažké až ťažké problémy s pečeňou
- ak máte závažne oslabený imunitný systém (napr. ak máte syndróm získanej imunitnej nedostatočnosti (AIDS), ochorenie kostnej drene alebo závažné infekcie, ktoré nie sú pod kontrolou).

Ak si nie ste istý, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Cenrifki, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika:

- ak máte ochorenie pečene.
- ak užívate alebo plánujete užívať iné lieky, ktoré môžu ovplyvniť vašu pečeň, najmä počas prvých 12 týždňov liečby Cenrifki. Lekár možno bude musieť zvážiť alternatívne možnosti týchto liekov.
- ak užívate alebo plánujete užívať rastlinné prípravky alebo výživové doplnky. Niektoré z nich môžu potenciálne ovplyvniť vašu pečeň a počas užívania Cenrifki sa máte ich užívaniu vyhýbať.
- ak máte infekciu alebo nie ste schopný bojovať s infekciami (pozri časť 2 „Infekcie“).
- ak sa chystáte na očkovanie (pozri časť 2 „Očkovania“).
- ak máte poruchu krvácania, nedávno ste podstúpili operáciu alebo ju máte naplánovanú, alebo užívate lieky, ktoré môžu zvýšiť riziko krvácania (pozri časť 2 „Iné lieky a Cenrifki“).
- ak máte nepravidelný srdcový rytmus v anamnéze, predovšetkým fibriláciu predsiení.
- ak máte alebo ste mali myšlienky na sebaopoškodzovanie alebo samovraždu. Ak sa u vás objavia takéto myšlienky, vy (alebo váš opatrovatel') sa máte okamžite obrátiť na svojho lekára.
- ak užívate lieky, ktoré môžu ovplyvniť hladinu Cenrifki vo vašej krvi (pozri časť 2 „Iné lieky a Cenrifki“).

Tento liek môže spôsobiť, že vaša pečeň nebude správne pracovať, najmä v prvých 12 týždňoch. Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás objavia prejavy, ktoré by mohli naznačovať možné problémy s pečeňou, ako napríklad:

- únava
- nevoľnosť
- vracanie
- bolesť brucha
- horúčka
- vyrážka alebo svrbenie kože
- strata chuti do jedla alebo strata záujmu o jedlo
- tmavo sfarbený moč
- zožltnutie kože alebo očí (žltáčka)

Na zníženie rizika problémov s pečeňou vykoná váš lekár vyšetrenie krvi na kontrolu vašej pečene:

- predtým, ako začnete užívať tento liek,
- potom, ako začnete užívať tento liek
 - raz za 7 dní počas prvých 12 týždňov,
 - raz mesačne v období od 4. do 12. mesiaca
 - raz za 6 mesiacov v období od 12. do 24. mesiaca
 - následne vám lekár odporučí, kedy naplánovať ďalšie vyšetrenie krvi a ako často sa má vykonávať.

Ak ste museli prestať užívať Cenrifki kvôli neobvyklým výsledkom pečňových testov, alebo ak došlo k prerušeniu vašej liečby na jeden rok alebo dlhšie, pri opätovnom začatí liečby Cenrifki máte začať s vyššie uvedeným harmonogramom vyšetrenia krvi odznova.

Ak vynecháte naplánované vyšetrenie krvi, okamžite informujte svojho lekára a dohodnite si náhradný termín tak, aby bolo vyšetrenie vykonané čo najskôr.

Infekcie

- Pred užívaním Cenrifki povedzte svojmu lekárovi, ak máte infekciu, alebo nie ste schopný bojovať s infekciami. Cenrifki môže zvýšiť pravdepodobnosť vzniku infekcií. Ak máte aktívnu infekciu, nesmiete začať užívať Cenrifki, kým sa infekcia nevylieči.
- Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás počas liečby Cenrifki vyskytnú akékoľvek prejavy alebo príznaky infekcie, ako sú kašeľ, horúčka, upchatý nos alebo nádcha, bolesť hrdla alebo bolesť hlavy. Lekár vás vyšetří a v prípade vzniku závažnej infekcie bude možno musieť liečbu dočasne prerušiť.
- Lieky, ktoré môžu oslabiť váš imunitný systém (ako sú imunosupresíva), môžu pri súbežnom používaní s Cenrifki zvýšiť riziko vzniku infekcií (pozri časť 2 „Iné lieky a Cenrifki“). Ak budete musieť užívať takéto lieky počas liečby Cenrifki, váš lekár vám poradí najvhodnejší postup.

Očkovania

- Povedzte svojmu lekárovi, ak ste boli nedávno očkovaný alebo ak sa plánujete dať zaočkovať v blízkej budúcnosti.
- Počas liečby Cenrifki sa musíte vyhnúť očkovaniu živými alebo živými oslabenými (atenuovanými) očkovacími látkami, pretože to môže zvýšiť pravdepodobnosť vzniku infekcií (pozri časť 2 „Iné lieky a Cenrifki“).
- Ak potrebujete očkovanie živou alebo živou oslabenou (atenuovanou) očkovacou látkou, má sa podať minimálne 2 mesiace pred začatím liečby Cenrifki.
- Cenrifki môže ovplyvniť účinnosť neživých očkovacích látok. Lekár vám môže odporučiť, aby ste absolvovali všetky odporúčané očkovania neživými očkovacími látkami ešte pred začatím liečby Cenrifki.

Príručka pre pacienta

Lekár vám poskytne Príručku pre pacienta, ktorá obsahuje dôležité informácie o bezpečnosti, s ktorými sa musíte oboznámiť pri liečbe liekom Cenrifki. Je dôležité, aby ste si túto Príručku prečítali.

Karta pacienta

Toto balenie obsahuje Kartu pacienta. Kartu si pozorne prečítajte, počas liečby ju noste stále so sebou a ukážte ju každému zdravotníckemu pracovníkovi, ktorý sa podieľa na vašej liečbe.

Deti a dospievajúci

Nedávajte tento liek deťom a dospievajúcim mladším ako 18 rokov. Bezpečnosť a účinnosť Cenrifki neboli stanovené.

Iné lieky a Cenrifki

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre. To zahŕňa lieky viazané na lekársky predpis, lieky dostupné bez lekárskeho predpisu, rastlinné lieky a výživové doplnky. Cenrifki môže ovplyvniť spôsob, akým fungujú niektoré iné lieky, a niektoré iné lieky môžu ovplyvniť účinok tohto lieku. Lieky, rastlinné prípravky alebo výživové doplnky, ktoré môžu byť škodlivé pre pečeň, môžu pri užívaní s Cenrifki zvýšiť riziko poškodenia pečene (pozri časť 2 „Upozornenia a opatrenia“).

Pred užitím tohto lieku informujte svojho lekára osobitne vtedy, keď užívate alebo ste v poslednom čase užívali niektorý z nasledovných liekov.

Lieky, ktoré môžu zvýšiť hladiny Cenrifki v krvi, čo môže zvýšiť riziko vedľajších účinkov. Medzi príklady patria:

- gemfibrozil – liek používaný na zníženie cholesterolu
- deferazirox – liek používaný na liečbu nadmerného množstva železa
- letermovir – liek používaný na prevenciu vírusových infekcií po transplantácii kostnej drene
- seliperkatinib – liek používaný na liečbu určitých typov rakoviny

Lieky, ktoré môžu znížiť hladiny Cenrifki v krvi, čo môže znížiť účinnosť Cenrifki. Medzi príklady patria:

- ľubovník bodkovaný – rastlinný liek používaný na liečbu depresie
- rifampicín, nafcilín – antibiotiká používané na liečbu bakteriálnych infekcií
- karbamazepín, fenytoín – lieky používané na liečbu epilepsie a nervovej bolesti
- efavirenz, etravirín – lieky používané na liečbu HIV infekcie
- bosentan – liek používaný na liečbu vysokého krvného tlaku v pľúcach

Lieky, ktoré môžu riediť krv, čo môže zvýšiť riziko krvácania. Medzi príklady patria:

- warfarín, heparín, apixabán, rivaroxabán, edoxabán – lieky, ktoré zabráňujú vzniku krvných zrazenín (antikoagulanciá)
- klopidoogrel, tikagrelor, prasugrel – lieky, ktoré zabráňujú zhlukovaniu krvných doštičiek (antiagreganciá)

Lieky, ktoré môžu zvýšiť riziko infekcií. Medzi príklady patria:

- lieky, ktoré môžu oslabiť váš imunitný systém – imunosupresíva, ako sú mofetil-mykofenolát, cyklofosfamid alebo azatioprín, ako aj lieky používané na liečbu zápalu, napríklad chorobu modifikujúce antireumatiká (*Disease-Modifying Antirheumatic Drugs*, DMARDs) alebo dlhodobo užívané kortikosteroidy (pozri časť 2 „Infekcie“).
- živé alebo živé oslabené (atenuované) očkovacie látky – ako sú očkovacie látky proti ovčím kiahňam, perorálna očkovacia látka proti obrne alebo nosové očkovacie látky proti chrípke (pozri časť 2 „Očkovania“)

Lieky, ktorých hladiny v krvi sa môžu pri užívaní Cenrifki zvýšiť, čo môže zvýšiť riziko ich vedľajších účinkov. Pri užívaní takýchto liekov spolu s Cenrifki je potrebná opatrnosť. Medzi príklady patria:

- cyklosporín a takrolimus – lieky na potlačenie imunitných reakcií a zabránenie odmietnutia transplantovaného orgánu
- digoxín – liek na liečbu nepravidelného srdcového rytmu alebo porúch srdca

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

O používaní Cenrifki počas tehotenstva u ľudí je k dispozícii len obmedzené množstvo údajov. Riziko pre vaše nenarodené dieťa nie je možné úplne vylúčiť. Cenrifki sa preto neodporúča užívať počas tehotenstva a u žien v plodnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu.

Nie je známe, či Cenrifki prechádza do materského mlieka. Riziko pre dojčené deti nemožno vylúčiť. Ak dojčíte alebo plánujete dojčiť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek. Vy a váš lekár musíte rozhodnúť, či máte počas užívania tohto lieku dojčiť, pričom sa musí zväžiť prínos dojčenia pre vaše dieťa a prínos tejto liečby pre vás.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Očakáva sa, že Cenrifki nebude ovplyvňovať schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

Cenrifki obsahuje laktózu

Cenrifki obsahuje laktózu (typ cukru). Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

3. Ako užívať Cenrifki

Liečbu Cenrifki má začať a má byť pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou roztrúsenej sklerózy.

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Cenrifki je dostupný vo forme tablety, ktorá sa užíva ústami. Odporúčaná dávka je 60 mg raz denne s jedlom, najlepšie každý deň v rovnakom čase. Lekár bude sledovať funkciu vašej pečene pred a počas liečby Cenrifki. V závislosti od výsledkov týchto vyšetrení funkcie pečene sa môže vaša liečba dočasne prerušiť alebo natrvalo ukončiť.

Ak užijete viac Cenrifki, ako máte

Ak ste užili príliš veľa Cenrifki, poraďte sa s lekárom alebo lekárnikom.

Ak zabudnete užiť Cenrifki

Užite dávku čo najskôr v ten istý deň. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Cenrifki

Neprestaňte užívať Cenrifki ani nemeňte dávku bez toho, aby ste sa najprv poradili so svojim lekárom. Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Závažné vedľajšie účinky:

Cenrifki môže spôsobiť, že vaša pečeň nebude pracovať správne (môže postihovať menej ako 1 z 10 osôb).

Povedzte svojmu lekárovi, ak máte príznaky, ako sú únava, nevoľnosť, vracanie, bolesť brucha, horúčka, vyrážka alebo svrbenie kože, strata chuti do jedla alebo záujmu o jedlo, tmavo sfarbený moč alebo zožltnutie kože alebo očí.

Cenrifki môže zvýšiť pravdepodobnosť vzniku infekcií (môže postihovať viac ako 1 z 10 osôb).

Tento liek môže spôsobiť infekciu hrudníka (bronchitídu) alebo pľúc (pneumóniu). Povedzte svojmu lekárovi, ak máte alebo sa u vás objavia príznaky infekcie, ako sú kašeľ, horúčka, upchatý nos alebo nádcha, bolesť hrdla a bolesť hlavy.

Ďalšie vedľajšie účinky:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- ochorenie COVID-19

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- chrípka
- malé červené alebo fialové škvrny spôsobené krvácaním do kože (petechie)
- zvýšená náchylnosť na tvorbu modrín
- bolesť brucha
- silné menštruačné krvácanie
- podliatiny (kontúzie)

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Cenrifki

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke, puzdre a blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Cenrifki obsahuje

Liečivo je tolebrutinib. Každá filmom obalená tableta obsahuje 60 mg tolebrutinibu.

Ďalšie zložky sú monohydrát laktózy, mikrokryštalická celulóza, hypromelóza, krospovidón typu A, stearát horečnatý, oxid titaničitý, žltý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172), makrogol - polyetylénglykol (400) (pozri časť 2 „Cenrifki obsahuje laktózu“).

Ako vyzerá Cenrifki a obsah balenia

60 mg filmom obalená tableta: oranžová filmom obalená tableta v tvare kvapky s dĺžkou 12,7 mm, s vyrazeným označením „60“ na jednej strane.

Váš liek sa dodáva v nasledovných veľkostiach balenia:

Balenia so 7 filmom obalenými tabletami v 1 hliníkovo-hliníkovom blistri vloženom do kartónového puzdra.

Balenia s 28 filmom obalenými tabletami v 2 hliníkovo-hliníkových blistroch (každý so 14 tabletami) vložených do kartónového puzdra.

Balenia s 98 filmom obalenými tabletami v 7 hliníkovo-hliníkových blistroch (každý so 14 tabletami) vložených do kartónového puzdra.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250, Gentilly
Francúzsko

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.

Tel: 800 536 389

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

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy

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

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

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v .

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<https://www.ema.europa.eu>