

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Cenrifki 60 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 60 mg tolebrutiniba.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 140 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Tablete oranžne barve in kapljčaste oblike, dolge 12,7 mm, z vtisnjeno oznako "60" na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Cenrifki je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s sekundarno progresivno multiplo sklerozo (SPMS) brez zagonov bolezni v zadnjih 2 letih (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem multiple skleroze.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 60 mg peroralno enkrat na dan z obrokom. Pred in med zdravljenjem je treba izvajati spremljanje delovanja jeter (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Prilagoditve odmerka v primeru zvišanja vrednosti aminotransferaz

Preglednica 1 povzema priporočila za prilagoditve odmerka in spremljanje pri bolnikih, ki se jim med zdravljenjem pojavi zvišanje vrednosti aminotransferaz (glejte poglavje 4.4).

Preglednica 1: Prilagoditve zdravljenja in spremljanje glede zvišanja vrednosti aminotransferaz

Laboratorijske nepravilnosti	Prilagoditve zdravljenja
<ul style="list-style-type: none">• ALT[†] ali AST[†] > 3 x in ≤ 5 x ZMN[†] s kliničnimi simptomi[‡] ALI s sočasnim celokupnim bilirubinom > 2 x ZMN• ALT ali AST > 5 x ZMN	<ul style="list-style-type: none">• Prekinite zdravljenje.• Ponavljajte laboratorijske preiskave na 2 do 3 dni, dokler se ALT ali AST ne začeta zniževati, nato spremljajte vsak teden, dokler ALT ali AST nista manj kot 1,5 x ZMN.• Raziščite, da boste ugotovili verjetne vzroke.
	Če ugotovite kakšen drug vzrok, ki ni z zdravilom povzročena okvara jeter (DILI – drug-induced liver injury), lahko razmislite o ponovni uvedbi zdravila, ko se ALT ali AST znižata na manj kot 1,5 x ZMN. Če se po ponovni uvedbi zdravila ALT ali AST zvišata na več kot 3 x ZMN, trajno prenehajte uporabljati zdravilo.
	Če ne ugotovite drugega vzroka, razen DILI: <ul style="list-style-type: none">• Trajno prenehajte uporabljati zdravilo, če se kot uvodni dogodek pojavi kaj od naslednjega:<ul style="list-style-type: none">○ ALT ali AST več kot 8 x ZMN○ ALT ali AST več kot 5 x ZMN več kot 2 tedna○ ALT ali AST več kot 3 x ZMN in celokupni bilirubin več kot 2 x ZMN• Če zgornja merila niso izpolnjena, nadaljujte zdravljenje, kot je klinično indicirano.

[†] ALT = alanin-aminotransferaza; AST = aspartat-aminotransferaza; ZMN = zgornja meja normale

[‡] Utrujenost, navzea, bruhanje, bolečina v trebuhu ali občutljivost trebuha, zvišana telesna temperatura, izpuščaji, anoreksija, zlatenica in/ali eozinofilija.

Izpuščeni odmerki

Če bolnik odmerka ob predvidenem času dneva izpusti, naj odmerka vzame čim prej isti dan. Bolnik ne sme vzeti dvojnega odmerka naslednji dan, da bi nadomestil izpuščeni odmerki.

Posebne populacije bolnikov

Starejše osebe

Bolnikom, starih 65 let ali več, na podlagi opisnih statistik zabeleženih farmakokinetičnih koncentracij odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Bolnikom z blago okvaro jeter (razreda A po Child-Pughu) odmerka ni treba prilagoditi, vendar pa je pri uvedbi zdravljenja pri takšnih bolnikih potrebna previdnost. Tolebrutinib je kontraindiciran pri bolnikih z zmerno (razreda B po Child-Pughu) do hudo (razreda C po Child-Pughu) okvaro jeter ter pri bolnikih z izhodiščno ALT ali AST v serumu več kot 1,5 x ZMN, alkalno fosfatazo več kot 2 x ZMN (razen če jo je mogoče pojasniti s stabilno kronično jetrno boleznijo) ali s celokupnim bilirubinom več kot 1,5 x ZMN (razen če je posledica Gilbertovega sindroma ali motnje, ki ni povezana z jetri) (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Okvara ledvic

Bolnikom z blago ali zmerno okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi. Izkušenj pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je zelo malo, zato naj se bolnike s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) s tolebrutinibom zdravi le, če koristi odtehtajo tveganje, bolnike pa je treba natančno spremljati glede znakov toksičnosti. Podatkov o bolnikih na dializi ni (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Cenrifki pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

To zdravilo je namenjeno za peroralno uporabo. Zdravilo Cenrifki je treba vzeti z obrokom, po možnosti vsak dan ob istem času. Tablete je treba pogoltniti cele z vodo (glejte poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Bolniki z zmerno do hudo okvaro jeter. Bolniki z izhodiščno vrednostjo ALT ali AST v serumu več kot 1,5 x ZMN, alkalno fosfatazo več kot 2 x ZMN (razen če jo je mogoče pojasniti s stabilno kronično jetrno boleznijo) ali s celokupnim bilirubinom več kot 1,5 x ZMN (razen če je posledica Gilbertovega sindroma ali motnje, ki ni povezana z jetri) (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.2).

Bolniki s hudo imunsko pomanjkljivostjo (npr. sindromom pridobljene imunske pomanjkljivosti (AIDS)), boleznijo kostnega mozga ali hudimi, neobvladanimi aktivnimi okužbami (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Z zdravilom povzročena okvara jeter (DILI)

Pri bolnikih, ki so prejeli zaviralce Brutonove tirozin kinaze, vključno s tolebrutinibom, so v kliničnih preskušanjih poročali o klinično pomembni DILI, vključno z akutno odpovedjo jeter, ki je zahtevala presaditev in/ali je povzročila smrt (glejte poglavje 4.8). Bolniki z obstoječo boleznijo jeter in bolniki, ki jemljejo druga hepatotoksična zdravila, zdravila rastlinskega izvora ali prehranska dopolnila, imajo lahko med jemanjem tolebrutiniba večje tveganje za pojav DILI. Za sočasno uporabo tolebrutiniba z drugimi hepatotoksičnimi zdravili se je treba odločiti previdno, še zlasti v prvih 12 tednih uporabe; razmisliti je treba o alternativah tem zdravilom, če je mogoče. Med zdravljenjem s tolebrutinibom se je treba izogibati potencialno hepatotoksičnim zdravilom rastlinskega izvora ali prehranskim dopolnilom. Tolebrutinib je kontraindiciran pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.3).

Varnostni ukrepi za zmanjšanje tveganja za hudo okvaro jeter.

Tolebrutiniba ne uvajajte bolnikom z obstoječo akutno ali kronično boleznijo jeter, prav tako ga ne uvajajte bolnikom, ki imajo izhodiščno vrednost ALT ali AST v serumu več kot 1,5 x ZMN, alkalno fosfatazo več kot 2 x ZMN (razen če jo je mogoče pojasniti s stabilno kronično jetrno boleznijo) ali s celokupnim bilirubinom več kot 1,5 x ZMN (razen če je posledica Gilbertovega sindroma ali motnje, ki ni povezana z jetri).

Da bi zmanjšali tveganje za pomembno ali ireverzibilno DILI, opravite preiskave krvi za ALT, AST, alkalno fosfatazo in bilirubin pred uvedbo zdravljenja, potem pa vsak teden prvih 12 tednov ter vsak mesec od 4. do 12. meseca po začetku zdravljenja. Od 12. in 24. meseca izvajajte spremljanje na 6 mesecev. Pozneje se lahko periodično spremljanje izvaja, kot je potrebno. Spremljanje vsak teden je treba znova začeti, če je bilo zdravljenje prekinjeno zaradi zvišanja vrednosti aminotransferaz ali je bilo prekinjeno za 1 leto ali več. Vrednosti aminotransferaz in bilirubina v serumu spremljajte med zdravljenjem, zlasti pri bolnikih s simptomi motenega delovanja jeter, kot so utrujenost, navzea, bruhanje, bolečina ali občutljivost v desnem zgornjem kvadrantu trebuha, zvišana telesna temperatura, izpuščaj, anoreksija, zlatenica in/ali eozinofilija. O dodatnem spremljanju razmislite, če je zdravilo Cenrifki uporabljeno skupaj z drugimi potencialno hepatotoksičnimi zdravili. V primeru suma na DILI zaradi tolebrutiniba zdravilo prenehajte uporabljati. Če s tolebrutinibom povzročena okvara jeter ni verjetna, ker je bil ugotovljen drug verjeten vzrok, pride v poštev nadaljevanje zdravljenja, ko se ALT ali AST znižata na manj kot

1,5 x ZMN. Če ne ugotovite drugega vzroka za DILI, zdravljenje začasno prekinite ali z njim trajno prenehajte (glejte poglavje 4.2).

Zdravstveni delavci morajo biti seznanjeni z izobraževalnimi gradivi, pripravljenimi za obvladovanje tveganja za DILI, vključno s spremljanjem delovanja jeter. Zdravniki, ki predpisujejo zdravilo, morajo vsakemu bolniku/skrbniku izročiti vodnik za bolnike in jih poučiti o pomenu rednega laboratorijskega spremljanja, o znakih in simptomih DILI ter o tem, kako morajo ukrepati, če se pojavijo znaki DILI. Zdravniki, ki predpisujejo zdravilo, morajo bolnike tudi obvestiti, da je pakiranju priložena kartica za bolnika in da morajo bolniki to kartico med zdravljenjem vedno nositi s seboj, da jo lahko pokažejo kateremu koli drugemu zdravstvenemu delavcu, vključenemu v njihovo zdravljenje.

Okužbe

Tolebrutinib lahko poveča dovzetnost bolnikov za okužbe. Bolniki z akutnimi ali kroničnimi okužbami, vključno z oportunističnimi okužbami, tega zdravila ne smejo začeti uporabljati, dokler okužba ni ozdravljena. Bolnike spremljajte glede znakov in simptomov okužbe, jih takoj ocenite in ustrezno zdravite. Če se bolniku pojavi resna okužba, razmislite o prekinitvi zdravljenja s tolebrutinibom, pred njegovo ponovno uvedbo pa znova ocenite koristi in tveganja. Tolebrutinib je kontraindiciran pri bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo, boleznijo kostnega mozga ali hudimi, neobvladanimi aktivnimi okužbami (glejte poglavje 4.3).

Sočasna uporaba z imunosupresivi

Varnost sočasne uporabe imunosupresivov in tolebrutiniba ni raziskana. So pa med sočasno uporabo tolebrutiniba in imunosupresivov, vključno s kortikosteroidi, opažali večje število okužb. Med uporabo drugih imunosupresivov sočasno s tolebrutinibom je potrebna previdnost. Podatki glede tega, ali je sočasna uporaba steroidov za simptomatsko zdravljenje zagonov boleznih povezana s povečanim tveganjem za okužbe, niso jasni (glejte poglavje 4.5).

Cepljenja

Varnost cepljenja z živimi oslABLJENIMI ali živimi cepivi po zdravljenju s tolebrutinibom ni raziskana. A uporaba živih oslABLJENIH ali živih cepiv je lahko povezana s tveganjem za okužbe in se ji je zato treba izogniti. Če so živa oslABLJENA ali živa cepiva potrebna, jih je treba dati vsaj 2 meseca pred uvedbo zdravljenja s tolebrutinibom. Zaradi svojega mehanizma delovanja na delovanje celic B lahko tolebrutinib vpliva na imunski odziv na neživa cepiva. Vsa za starost ustrezna cepljenja z neživimi cepivi v skladu z veljavnimi smernicami za imunizacijo, kadar je mogoče, opravite pred uvedbo zdravljenja s tolebrutinibom (glejte poglavje 4.5).

Krvavitve

Pri bolnikih, zdravljenih s tolebrutinibom, so poročali o hemoragičnih dogodkih (glejte poglavje 4.8). Krvavitve, o katerih so najpogosteje poročali, so bile mukokutane manifestacije, med njimi petehije, kontuzije, večja nagnjenost k podplutbam in močne menstrualne krvavitve. Večina primerov je bila blagih. Noben hemoragični dogodek ni bil povezan s trombocitopenijo. Bolnike spremljajte glede znakov in simptomov krvavitve, vključno s petehijami, podplutbami in neobičajnimi krvavitvami. Previdnost je potrebna pri bolnikih z motnjami strjevanja krvi, znano disfunkcijo trombocitov, številom trombocitov pod 150 000/ μ l ter v primeru uporabe tolebrutiniba sočasno z antikoagulanti, antiagregacijskimi zdravili ali drugimi zdravili, ki lahko povečajo tveganje za krvavitve (glejte poglavje 4.5). Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, bolnika pogosteje spremljajte glede znakov in simptomov krvavitve. Pri načrtovanju kirurških posegov pretehtajte koristi in tveganja prekinitve zdravljenja s tolebrutiniba za 3 do 7 dni pred posegom in po njem, upoštevajte naravo operacije in tveganje za krvavitve. Odvisno od tega, kako huda je krvavitve, uporabo tolebrutiniba prekinite ali prenehajte ter zagotovite ustrezno simptomatsko zdravljenje.

Maligne bolezni

Izkušnje iz kliničnih preskušanj ne kažejo povečanega tveganja za maligno bolezen s tolebrutinibom. Vendar pa so pri onkoloških bolnikih, zdravljenih z zaviralci BTK, poročali o pojavu drugih primarnih malignih bolezni, med katerimi je bil najpogostejši nemelanomski rak kože.

Atrijska fibrilacija/undulacija

Pri bolnikih, zdravljenih s tolebrutinibom, so poročali o atrijski fibrilaciji/undulaciji. Tveganje je lahko večje pri bolnikih z anamnezo motenj srčnega ritma, zlasti atrijske fibrilacije/undulacije, in bolnikih z dejavniki tveganja za atrijsko fibrilacijo (npr. s srčnim popuščanjem ali hipertenzijo). Bolnike spremljajte glede znakov in simptomov atrijske fibrilacije/undulacije, vključno s palpitacijami, omotico, kratko sapo ali nelagodjem v prsnem košu, in ustrezno ukrepajte.

Samomorilno razmišljanje in vedenje

Vzročna povezanost med zdravljenjem s tolebrutinibom in večjim tveganjem za samomorilno razmišljanje in vedenje ni bila dokazana, so pa med prejemniki tolebrutiniba poročali o primerih samomorilnega razmišljanja in vedenja. Bolnikom in skrbnikom je treba naročiti, naj bodo pozorni na nenavadne spremembe razpoloženja ali vedenja in na pojav samomorilnih misli, vedenja ali misli o samopoškodovanju: o takšnih simptomih morajo takoj obvestiti zdravnika.

Medsebojna delovanja z zmernimi ali močnimi zaviralci CYP2C8

Uporaba zdravil, ki zavirajo aktivnost CYP2C8, bi predvidoma lahko povečala koncentracijo tolebrutiniba in zmanjšala koncentracijo aktivnega presnovka M2. Zaradi previdnosti se je treba izogibati sočasni uporabi zmernih ali močnih zaviralcev CYP2C8 in tolebrutiniba (glejte poglavje 4.5).

Medsebojna delovanja z zmernimi ali močnimi induktorji CYP3A/2C8

Sočasni uporabi tolebrutiniba z zmernimi ali močnimi induktorji CYP3A/2C8 se je treba izogibati. Če je kratkoročno (< 2 tedna) treba uporabljati zmeren ali močan induktor CYP3A/2C8, se zdravljenje s tolebrutinibom lahko nadaljuje. Učinki tolebrutiniba se v tem času lahko zmanjšajo (glejte poglavje 4.5).

Pomožna snov z znanim učinkom

Laktoza

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Tolebrutinib se v glavnem presnavlja s CYP2C8 in v manjši meri s CYP3A4. Aktivni presnovek M2 nastaja iz tolebrutiniba izključno s CYP2C8 in se v glavnem presnavlja s CYP3A4/5, v manjši meri pa s CYP2D6.

Močni ali zmerni zaviralci CYP2C8

Sočasna uporaba močnega zaviralca CYP2C8 (600 mg gemfibrozila dvakrat na dan) je povečala AUC tolebrutiniba za 8,4-krat in njegovo C_{max} za 5,4-krat, AUC M2 pa se je zmanjšala za 25-krat in C_{max} za 50-krat v primerjavi z enkratno uporabo tolebrutiniba na poln želodec. Klinični pomen tega medsebojnega delovanja je negotov. Zaradi previdnosti se je treba izogibati sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP2C8 (npr. gemfibrozila) ali zmernih zaviralcev CYP2C8 (npr. deferasiroksa, letermovirja, selperkatiniba) in tolebrutiniba (glejte poglavje 4.4). Če je znano, da ima bolnik slabo

presnovno s CYP2C8, je potrebna previdnost zaradi morebitnih sprememb v izpostavljenosti tolebrutinibu in M2.

Močni ali zmerni induktorji CYP3A/2C8

Sočasna uporaba močnega induktorja CYP3A/2C8 (600 mg rifampicina enkrat na dan) pri zdravih preiskovancih je zmanjšala AUC in C_{max} tolebrutiniba za 6,2-krat, AUC M2 pa se je zmanjšala za 2,4-krat in C_{max} za 1,9-krat. Tudi zmerni induktor CYP3A/2C8 efavirenz lahko zmanjša izpostavljenost tolebrutinibu in presnovku M2. Izogibati se je treba sočasni uporabi tolebrutiniba z močnimi induktorji CYP3A/2C8 (npr. s karbamazepinom, fenitoinom, rifampicinom, šentjanževko) ali z zmernimi induktorji CYP3A/2C8 (npr. z bosentanom, efavirenzem, etravirinom, nafcilinom). Če je kratkoročno (< 2 tedna) treba uporabljati zmeren ali močan induktor CYP3A/2C8, se zdravljenje s tolebrutinibom lahko nadaljuje (glejte poglavje 4.4).

Imunosupresivi

Previdnost je potrebna pri sočasni uporabi tolebrutiniba in drugih imunosupresivnih zdravil (npr. kronični uporabi kortikosteroidov, uporabi nebioloških in bioloških imunomodulirajočih antirevmatičnih zdravil [DMARD – disease-modifying antirheumatic drugs], mofetilmikofenolata, ciklofosfamida, azatioprina) (glejte poglavje 4.4).

Cepjenja

Varnost cepljenja z živimi oslabljenimi ali živimi cepivi (npr. *varicella zoster*, peroralno cepivo proti poliomielitisu, nosna cepiva proti gripi) po zdravljenju s tolebrutinibom ni raziskana; takšni imunizaciji se je treba izogibati zaradi možnega tveganja za okužbe. Učinkovitost neživih cepiv se lahko med zdravljenjem s tolebrutinibom zmanjša (glejte poglavje 4.4).

Antiagregacijska ali antikoagulantna zdravila

V primeru sočasne uporabe tolebrutiniba z antikoagulantni (npr. z varfarinom, heparinom, apiksabanom, rivaroksabanom, edoksabanom) ali antiagregacijskimi zdravili (npr. s klopidogrelom, ticagrelorjem, prasugrelom) je zaradi tveganja za krvavitve potrebna previdnost. Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, bolnika pogosteje spremljajte glede znakov in simptomov krvavitev (glejte poglavje 4.4).

Substrati prenašalcev

Tolebrutinib je *in vitro* pokazal potencial za zaviranje prenašalcev P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 in MATE1. Obstaja možno tveganje za medsebojno delovanje zdravil, zato je pri sočasnem jemanju tolebrutiniba in substratov, občutljivih na P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 ali MATE1, z ozkim terapevtskim oknom (npr. digoksin, ciklosporin, takrolimus), potrebna previdnost.

Močni zaviralci CYP3A

Med sočasno uporabo tolebrutiniba z močnim zaviralcem CYP3A (200 mg itrakonazola na dan) niso opazili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki tolebrutiniba. Sočasna uporaba 60 mg tolebrutiniba na poln želodec skupaj z itrakonazolom (200 mg enkrat na dan 4 dni) je povečala AUC in C_{max} tolebrutiniba za 1,88 ter AUC in C_{max} M2 za 1,78. Med sočasno uporabo z močnimi zaviralci CYP3A odmerka tolebrutiniba ni treba prilagoditi.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi tolebrutiniba pri nosečnicah je malo. Tolebrutinib in/ali njegovi presnovki so pri kuncih prešli placenti. Študije na živalih s tolebrutinibom ne kažejo škodljivih učinkov na razmnoževanje. Vendar podatki o razvoju zarodka in ploda v zvezi z aktivnim presnovkom M2 niso zadostni, zato tveganja za nerojenega otroka ni mogoče izključiti (glejte poglavje 5.3). Zdravila Cenrifki ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije.

Dojenje

Informacij o izločanju tolebrutiniba ali njegovih presnovkov v materino mleko pri človeku ni dovolj. Tveganja za dojene novorojenčke/otroke ni mogoče izključiti. Odločiti se je treba ali za prenehanje dojenja ali za prekinitev/prenehanje zdravljenja, upošteva se koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za žensko.

Plodnost

Vpliv zdravila Cenrifki na plodnost pri človeku ni znan. Študije s tolebrutinibom in njegovim presnovkom M2 na živalih niso pokazale neželenih učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Cenrifki nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogosteje poročani neželeni učinki so COVID-19 (25,5 %) in okužbe zgornjih dihal (16,9 %) (glejte poglavje 4.4). Najpogostejši resen neželeni učinek je pljučnica zaradi COVID-19 (1,1 %).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki, o katerih so med uporabo tolebrutiniba poročali v kliničnih preskušanjih, so navedeni spodaj v preglednici 2. Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih MedDRA in skupinah pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 2: Neželeni učinki

Organski sistem po MedDRA	Zelo pogosti	Pogosti
Okužbe in infestacije	COVID-19 ¹ Okužbe zgornjih dihal ¹	Gripa Okužbe spodnjih dihal in pljuč ¹
Žilne bolezni		Večja nagnjenost k podplutbam ² Petehije Kontuzija
Bolezni prebavil		Bolečina v trebuhu ¹
Bolezni reproduktivnega sistema in dojk		Močne menstrualne krvavitve ²

Preiskave		Zvišanje vrednosti alanin-aminotransferaze (ALT) ³
------------------	--	---

¹ Vključuje več prednostnih izrazov.

² Združeni podatki kliničnih študij EFC16645 (HERCULES), EFC16033 (GEMINI I) in EFC16034 (GEMINI II).

³ Vrednost ALT več kot 3-kratnik ZMN.

Opis izbranih neželenih učinkov

Z zdravilom povzročena okvara jeter (DILI)

V ključni študiji EFC16645 (HERCULES) so zvišanja ALT na več kot 3 x zgornjo mejo normale (ZMN) opazili pri 4,0 % prejemnikov tolebrutiniba in pri 1,6 % prejemnikov placeba. Med 754 prejemniki tolebrutiniba so se pri 0,5 % pojavila zvišanja ALT, na več kot 20 x ZMN, in pri 0,3 % zvišanja ALT, na več kot 3 x ZMN ob hkratnem zvišanju bilirubina na več kot 2 x ZMN; vsa ta so se pojavila brez alternativnih vzrokov za DILI ter v treh mesecih po uvedbi zdravljenja s tolebrutinibom. Pri večini bolnikov so se vrednosti jetrnih encimov po trajnem prenehanju uporabe tolebrutiniba normalizirale spontano in brez posledic. Pri enem bolniku se je pojavila odpoved jeter, ki je zahtevala presaditev jeter, bolnik pa je pozneje umrl zaradi zapletov po presaditvi (glejte poglavje 4.4).

Okužbe

V ključni študiji EFC16645 (HERCULES) so se okužbe pojavile pri 54,4 % prejemnikov tolebrutiniba in so bile hude (3. stopnje ali več) pri 5,2 % v primerjavi z 2,9 % pri prejemnikih placeba. Najpogostejša neželena učinka iz skupine okužb sta bila COVID-19 (25,5 %) in okužbe zgornjih dihal (16,9 %). Pri večini teh bolnikov so simptomi minili brez trajnega prenehanja uporabe tolebrutiniba. Vendar pa se je pri invalidnem bolniku, ki je 1,8 leta prejemal 60 mg tolebrutiniba, v okoliščinah zapoznele oskrbe pojavila (bakterijska) pljučnica s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.4).

Petehije, večja nagnjenost k podplutbam, močne menstrualne krvavitve, kontuzije

V ključni študiji EFC16645 (HERCULES) so se petehije pojavile pri 2,7 % prejemnikov tolebrutiniba in pri 0,3 % prejemnikov placeba, kontuzije pa pri 3,9 % prejemnikov tolebrutiniba in pri 1,1 % prejemnikov placeba. V kliničnih študijah EFC16645 (HERCULES), EFC16033 (GEMINI I) in EFC16034 (GEMINI II) je imelo večjo nagnjenost k podplutbam 1,5 % prejemnikov tolebrutiniba, 0 % prejemnikov placeba in 0,3 % prejemnikov teriflunomida. Močne menstrualne krvavitve so se pojavile pri 1,7 % bolnic, ki so prejemale tolebrutinib, pri 0,3 % tistih, ki so prejemale placebo, in pri 1 % tistih, ki so prejemale teriflunomid. Pri 1 % bolnic z močnimi menstrualnimi krvavitvami se je pojavila tudi blaga do zmerna anemija. Noben primer petehij, podplutb, močnih menstrualnih krvavitev ali kontuzij v kliničnih preskušanjih ni bil povezan s trombocitopenijo. Večina primerov je bila blagih. V preskušanja niso bili vključeni bolniki, ki so prejemali antikoagulate ali antiagregacijska zdravila, bolniki z anamnezo pomembne krvavitve v 6 mesecih pred presejanjem, motnjami strjevanja krvi, znano disfunkcijo trombocitov, številom trombocitov pod 150 000/μl ali večjo operacijo v 4 tednih pred presejanjem (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Zdravi odrasli preiskovanci so dobro prenašali do 14-dnevno uporabo 240 mg zdravila Cenrifki. Znaki in simptomi prevelikega odmerjanja tolebrutiniba niso bili ugotovljeni in za preveliko odmerjanje ni specifičnega zdravljenja. Bolnike, pri katerih pride do prevelikega odmerjanja, je treba skrbno spremljati in jim zagotoviti ustrezno podporno zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zdravila za selektivno zaviranje imunske odzivnosti, oznaka ATC: L04AA62

Mehanizem delovanja

Tolebrutinib je v prvi vrsti zaviralec Brutonove tirozin kinaze (BTK). Natančen mehanizem terapevtskega delovanja tolebrutiniba pri MS sicer ni povsem pojasnjen, a dokazi potrjujejo, da zavira aktivacijo celic B, makrofagov in mikroglije na periferiji in v osrednjem živčevju.

Farmakodinamični učinki

Pri zdravih preiskovancih, ki so prejeli odmerek 60 mg tolebrutiniba na dan z obrokom, se je mediana zasedenosti BTK v mononuklearnih celicah v periferni krvi v stanju dinamičnega ravnovesja 24 ur ohranila nad 90 %.

Srčna elektrofiziologija

Vpliv tolebrutiniba in njegovega aktivnega presnovka M2 na interval QTc so ocenili z modeliranjem razmerja med koncentracijo in učinkom na QTc na podlagi podatkov, zbranih v študiji 1. faze z visokokakovostnim snemanjem EKG. Med uporabo enkratnih odmerkov do 300 mg tolebrutiniba ni bilo učinka na interval QTc ali druge parametre EKG.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost tolebrutiniba pri SPMS so ocenili pri odraslih bolnikih v eni randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani, multicentrični, z dogodki vodeni ključni študiji vzporednih skupin z 2 skupinama, študiji EFC16645 (HERCULES), in različnim trajanjem zdravljenja od približno 24 do 48 mesecev.

Skupaj 1131 bolnikov so v razmerju 2:1 randomizirali ali na prejemanje 60 mg tolebrutiniba na dan (n = 754) ali ujemajočega se placeba vsak dan (n = 377). Vsi bolniki (stari od 18 do vključno 60 let) so imeli predhodno postavljeno diagnozo recidivno-remitentne multiple skleroze (RRMS), trenutno diagnozo SPMS, dokumentirane dokaze o napredovanju invalidnosti v zadnjih 12 mesecih pred presejanjem in izhodiščno oceno EDSS (Expanded Disability Status Scale) od 3 do 6,5 ter vsaj 24 mesecev niso imeli kliničnih zagonov bolezni. Izključitev na podlagi izhodiščne MR aktivnosti ni bilo. Bolniki z ALT, AST, celokupnim bilirubinom več kot 1,5 x ZMN (razen če je posledica Gilbertovega sindroma ali motnje, ki ni povezana z jetri) ali z ALP več kot 2 x ZMN niso bili vključeni. Nevrološke ocene so izvajali na 12 tednov in ob sumu na ponovitev bolezni. Magnetnoresonančno slikanje možganov je bilo opravljeno izhodiščno ter 6., 12., 18., 24. in 36. mesec, potem pa vsako leto do konca študije.

Izhodiščne demografske značilnosti in značilnosti bolezni so bile med terapevtskima skupinama uravnotežene. Izhodiščno je bila povprečna starost bolnikov 48,9 let; 61,5 % je bilo žensk. Mediana časa od začetka simptomov RRMS je bila 16,2 leta in povprečna ocena EDSS je bila 5,5. Izhodiščno je imelo eno ali več T1 Gd-poudarjenih lezij 12,7 % bolnikov.

Primarni opazovani dogodek je bil čas do začetka 6-mesečnega potrjenega napredovanja invalidnosti (CDP – confirmed disability progression). Napredovanje invalidnosti je bilo opredeljeno kot povečanje ocene EDSS za 1,0 točko ali več od izhodišča v primeru izhodiščne ocene 5,0 ali manj ali pa povečanje za 0,5 točke ali več od izhodišča v primeru izhodiščne ocene EDSS nad 5,0.

Napredovanje invalidnosti je veljalo za potrjeno, če je bilo povečanje ocene EDSS ugotovljeno na redno predvidenem pregledu vsaj 6 mesecev po uvodni dokumentaciji nevrološkega poslabšanja, pri čemer niti pri začetni niti pri potrditveni oceni EDSS v predhodnih 90 dneh ni bilo zabeleženih zagonov bolezni. Dodatni kazalniki izida so vključevali nove ali povečujoče se T2-hiperintenzivne lezije, upočasnitev napredovanja invalidnosti, potrjeno po 3 mesecih, 6-mesečno potrjeno izboljšanje invalidnosti (CDI – confirmed disability improvement) in 20-odstotno povečanje pri testu hoje T25-FW (test hoje na 25 čevljev) in testu 9-HPT (test devetih zatičev), potrjeno za vsaj 3 mesece.

Na podlagi analize časa do dogodka je bilo tveganje za 6-mesečno CDP pri prejemnikih tolebrutiniba za 31 % značilno manjše kot s placebom (glejte sliko 1). Tolebrutinib je tudi značilno zmanjšal tveganje za 3-mesečno CDP za 24 %. MR analiza je pokazala, da so imeli prejemniki tolebrutiniba značilno, 38-odstotno zmanjšanje prilagojenega povprečnega števila novih in/ali povečujočih se T2-hiperintenzivnih lezij na leto kot prejemniki placeba. Na splošno rezultati sekundarnega opazovanega dogodka "čas do začetka trajnega 20 % povečanja pri 9-HPT" niso dosegli statistične značilnosti; "čas do začetka trajnega 20 % povečanja pri T25-FW za vsaj 3 mesece" in "6-mesečno CDI" na podlagi vnaprej določenega hierarhičnega zaporedja testiranja nista dosegla formalne statistične značilnosti.

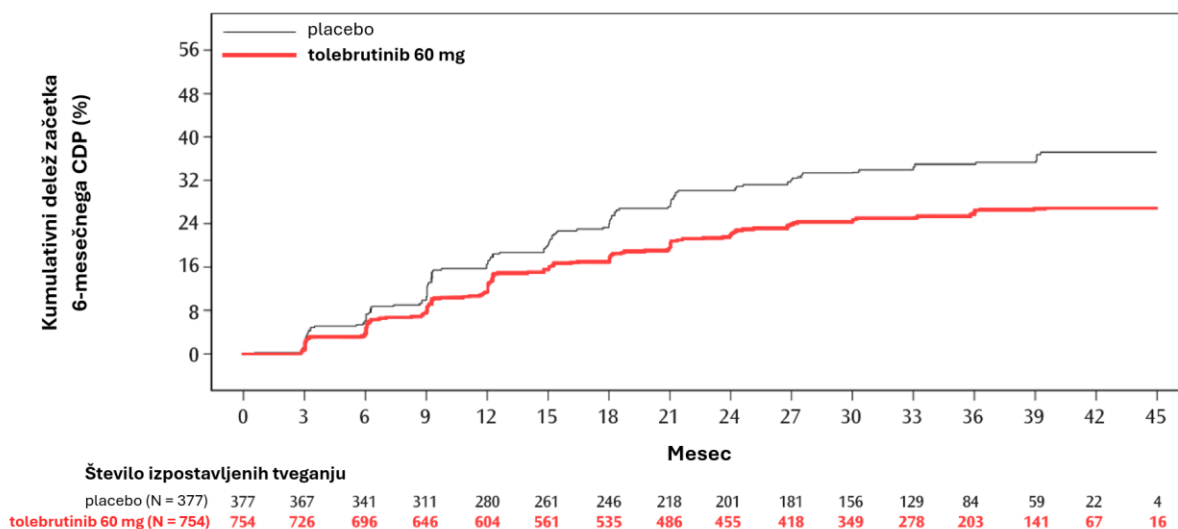
Podrobnejši rezultati učinkovitosti so prikazani v preglednici 3, Kaplan-Meierjevi krivulji 6-mesečnega CDP pa sta prikazani na sliki 1.

Preglednica 3: Klinični in magnetnoresonančni opazovani dogodki pri odraslih bolnikih s SPMS v študiji EFC16645 (HERCULES)

	Tolebrutinib 60 mg na dan N = 754	Placebo N = 377
Klinični izidi		
6-mesečno CDP, delež bolnikov	22,6 %	30,7 %
Razmerje ogroženosti (95-% IZ)	0,69 (0,55; 0,88)*	
3-mesečno CDP, delež bolnikov	27,6 %	34,2 %
Razmerje ogroženosti (95-% IZ)	0,76 (0,61; 0,94)*	
Trajno 20-odstotno povečanje pri 9-HPT za vsaj 3 mesece, delež bolnikov	19,0 %	19,6 %
Razmerje ogroženosti (95-% IZ)	0,97 (0,74; 1,29)	
Trajno 20-odstotno povečanje pri T25-FW za vsaj 3 mesece, delež bolnikov	41,1 %	49,6 %
Razmerje ogroženosti (95-% IZ)	0,77 (0,64; 0,92)	
6-mesečno CDI, delež bolnikov	8,6 %	4,5 %
Razmerje ogroženosti (95-% IZ)	1,88 (1,10; 3,21)	
Magnetnoresonančni opazovani dogodek		
Nove in/ali povečujoče se T2-hiperintenzivne lezije na leto	1,8	2,9
Relativno tveganje (95-% IZ)	0,62 (0,43; 0,90)*	

* Večkratno nadzorovano, statistično značilno.

Slika 1: Študija EFC16645 (HERCULES) – Kaplan-Meierjev prikaz kumulativnega deleža pojavnosti začetka 6-mesečnega CDP – populacija ZNZ



Tolebrutinib je pokazal splošno korist glede časa do pojava 6-mesečnega CDP pri bolnikih z ali brez izhodiščnih T1 Gd-poudarjenih lezij, kljub številčnim razlikam v velikosti doseženih učinkov zdravljenja. Učinek zdravljenja s tolebrutinibom glede časa do pojava 6-mesečnega CDP v podskupini bolnikov z izhodiščnimi T1 Gd-poudarjenimi lezijami (tj. aktivno SPMS) (N = 142) (zmanjšanje tveganja 65 %, RO 0,35 [95-% IZ 0,18; 0,66]) je bil številčno večji v primerjavi s tistim v podskupini bolnikov brez izhodiščnih Gd-poudarjenih lezij (tj. neaktivno SPMS) (N = 989) (zmanjšanje tveganja 22 %, RO 0,78 [95-% IZ 0,60; 1,01]).

Študiji EFC16033 (GEMINI I) in EFC16034 (GEMINI II) sta bili randomizirani, dvojno slepi, z učinkovino nadzorovani študiji z vzporednim placebom, v katerih so proučevali teriflunomid pri bolnikih z recidivno multiplo sklerozo (RMS). Približno 99 % vključenih bolnikov je imelo diagnosticirano RRMS in približno 1 % SPMS. Ne ena ne druga študija nista dosegli primarnega cilja, ki je bil pokazati značilno izboljšanje letnega deleža ponovitev bolezni (ARR – annualised relapse rate) v primerjavi s teriflunomidom. Vnaprej določena analiza podatkov, združenih iz obeh študij, je pokazala 29-odstotno relativno zmanjšanje tveganja za 6-mesečno potrjeno poslabšanje invalidnosti (CDW – confirmed disability worsening) s tolebrutinibom v primerjavi s teriflunomidom (RO = 0,71 [95-% IZ 0,53; 0,95]), pri čemer je 6-mesečni CDW v 77,9 % primerov predstavljal napredovanje, neodvisno od zagonov bolezni (PIRA – progression independent of relapse activity), opredeljeno kot odsotnost potrjenih zagonov bolezni v obdobju 90 dni pred ali po začetku poslabšanja invalidnosti.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij s tolebrutinibom za vse podskupine pediatrične populacije pri zdravljenju multiple skleroze (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko tolebrutiniba so raziskovali pri zdravih preiskovancih in bolnikih z MS. Povprečna največja koncentracija tolebrutiniba v plazmi (C_{max}) in vrednosti AUC so se pri odmerkih med 5 in 60 mg povečale bolj kot sorazmerno odmerku, pri odmerkih med 60 in 300 mg pa so bile skoraj sorazmerne odmerku. Med uporabo priporočenega odmerka 60 mg na dan z obrokom sta bili povprečna vrednost AUC v stanju dinamičnega ravnovesja (% koeficient variacije [KV]) in največja koncentracija v plazmi (C_{max}) tolebrutiniba 29,6 (60 %) ng•h/ml in 9,94 (62 %) ng/ml ter presnovka M2 84,6 (62 %) ng•h/ml in 27,5 (59 %) ng/ml. Presnovek M2 v obtoku dosega od 2,4- do 6,5-krat

večjo izpostavljenost kot matična spojina ter ima v nanomolskih koncentracijah podobno moč kovalentne vezave na BTK kot tolebrutinib.

Absorpcija

Absolutna peroralna biološka uporabnost tolebrutiniba po enkratnem peroralnem odmerku 60 mg z obrokom je bila 10,3 %, za 2-krat večja v primerjavi s stanjem na tešče. Uporaba enkratnega 60-mg peroralnega odmerka na poln želodec je povečala izpostavljenost tolebrutinibu za 1,77-krat, izpostavljenost presnovku M2 pa se ni povečala. Mediana časa do doseženega C_{max} tolebrutiniba in M2 je bil v vseh proučevanih populacijah približno 1,3 ure.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve tolebrutiniba v stanju dinamičnega ravnovesja je približno 255 l. *In vitro* je bilo nevezane frakcije tolebrutiniba od 11,1 do 12,5 %, presnovka M2 pa od 8,65 do 38 %. Pri zdravih preiskovancih se tolebrutinib in presnovek M2 pojavita v cerebrospinalni tekočini; povprečno razmerje med cerebrospinalno tekočino in plazmo je za prvega 1,16 in za drugega 0,45.

Presnova

Tolebrutinib se v glavnem presnavlja s CYP2C8 in v manjši meri s CYP3A4. Presnovek M2 nastaja iz tolebrutiniba izključno preko CYP2C8 ter se v glavnem presnovi s CYP3A4/5 in v manjši meri s CYP2D6. Presnovek M2 v obtoku dosega od 2,4- do 6,5-krat večjo izpostavljenost kot matična spojina ter ima v nanomolskih koncentracijah podobno moč kovalentne vezave na BTK kot tolebrutinib.

Eliminacija

Po enkratnih odmerkih do 300 mg in ponavljajočih se odmerkih do 240 mg sta bila terminalna razpolovna časa tolebrutiniba in M2 podobna (od 4,4 do 7,8 ure) in se po enkratni in ponavljajoči se uporabi enkrat na dan nista spreminjala; po ponavljajoči se uporabi ni bilo merljivega kopičenja.

Izločanje

Po enkratnem odmerku 60 mg radioaktivno označenega tolebrutiniba pri zdravih preiskovancih se je več kot 90 % odmerka izločilo v 216 urah, večina (85 %) radioaktivnosti v 72 urah. 78 % odmerka se je izločilo z blatom, 14 % odmerka pa z urinom. Nespremenjeni tolebrutinib je predstavljal 3,8 % radioaktivno označenega izločenega odmerka v blatu in nič v urinu.

Značilnosti pri posebnih skupinah bolnikov

Spol, telesna masa, rasa in starejši

Na podlagi opisnih statistik opaženih farmakokinetičnih koncentracij pri bolnikih spol, starost (v razponu od 18 do 76 let), telesna masa (od 37 do 143 kg) in rasa niso pomembno vplivali na farmakokinetiko tolebrutiniba.

Okvara ledvic

Po enkratnem peroralnem odmerku 60 mg tolebrutiniba na poln želodec pri preiskovancih s hudo okvaro ledvic (GFR manj kot 30 ml/min), ki niso potrebovali dialize, sta bili C_{max} in AUC celokupnega in nevezanega tolebrutiniba nekoliko večji ($\leq 1,6$ -krat) kot pri preiskovancih z normalnim delovanjem ledvic. C_{max} celotnega in nevezanega M2 sta bili podobni, AUC pa nekoliko ($\leq 1,2$ -krat) večja. Podatkov o bolnikih s hudo okvaro ledvic je zelo malo. Tolebrutinib ni bil raziskan pri bolnikih, ki potrebujejo dializo (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter

Po enkratnem peroralnem odmerku 60 mg tolebrutiniba na poln želodec pri preiskovancih z blago okvaro jeter sta bili AUC celokupnega in nevezanega tolebrutiniba in M2 podobni (med 0,87-krat in 1,26-krat). Formalnih študij za ugotavljanje vplivov zmerne ali hude okvare jeter na farmakokinetiko tolebrutiniba niso izvedli. Tolebrutinib je kontraindiciran pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter ter pri bolnikih z izhodiščno ALT ali AST v serumu več kot 1,5 x ZMN, alkalno fosfatazo več kot 2 x ZMN (razen če jo je mogoče pojasniti s stabilno kronično jetrno boleznijo) ali s celokupnim bilirubinom več kot 1,5 x ZMN (razen če je posledica Gilbertovega sindroma ali motnje, ki ni povezana z jetri) (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.4).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksičnost pri ponavljajočih se odmerkih

Pri podganah so v 6-mesečni študiji toksičnosti tolebrutiniba peroralno ugotovili toksičnost, ki je omejevala odmerke; obsegala je učinke na imunski sistem (zmanjšan antigenski odziv in večja dovzetnost za rektalne parazite), krvavitve v različnih tkivih in organih (vključno z intraokularno krvavitvijo) ter kožne lezije. Mikroskopske najdbe v pankreasu (fibroza, kronično vnetje in krvavitve) so korelirale s specifično toksičnostjo zaviralcev BTK za pankreas, ki je vrstno specifična za to podgane. V splošnem so toksične učinke opazili pri najmanjšem uporabljenem odmerku, ki ustreza 23-kratniku (pri samcih podgan) in 29-kratniku (pri samicah podgan) AUC v stanju dinamičnega ravnovesja ob uporabi največjega priporočenega odmerka za človeka (MRHD – maximum recommended human dose).

V namenski 6-mesečni študiji toksičnosti s peroralno danim presnovkom M2 podganam so opazili podobne toksične učinke, kot so jih opazili pri tolebrutinibu pri najmanjšem uporabljenem odmerku, ki ustreza 6-kratniku (pri samcih podgan) in 12-kratniku (pri samicah podgan) AUC M2 v stanju dinamičnega ravnovesja ob uporabi MRHD tolebrutiniba.

V 2-letni študiji kancerogenosti tolebrutiniba pri podganah so se krvavitve, kožne lezije, učinki na imunski sistem in najdbe na pankreasu pojavile pri najmanjšem uporabljenem odmerku, ki ustreza 1,2-kratni (pri samcih podgan) in 4,4-kratni (pri samicah podgan) AUC v stanju dinamičnega ravnovesja ob uporabi MRHD. Povečana umrljivost se je pri samcih podgan pojavila pri izpostavljenostih 10-kratnika AUC v stanju dinamičnega ravnovesja ob uporabi MRHD, zlasti zaradi prezgodnje evtanazije zaradi hudih intraokularnih krvavitev. Te ugotovitve skupaj kažejo, da dolgotrajno zdravljenje s tolebrutinibom znižuje mejno vrednost izpostavljenosti, pri kateri se pojavijo toksični učinki, na klinično pomembno raven.

V 9-mesečni študiji toksičnosti tolebrutiniba pri psih so opazili povečano nagnjenost h krvavitvam, ki ni bila neželen učinek, v več organih, pri 15-kratni AUC v stanju dinamičnega ravnovesja ob uporabi MRHD.

Genotoksičnost in kancerogenost

Na podlagi konvencionalnih *in vitro* in *in vivo* študij genotoksični ali karcinogeni potencial tolebrutiniba ali presnovka M2 ni bil ugotovljen.

Vpliv na razmnoževanje

Pri podganah in kuncih pri izpostavljenosti, ki je znatno presežala izpostavljenost pri ljudeh (> 100-kratnik AUC v stanju dinamičnega ravnovesja ob uporabi MRHD) niso opazili učinkov tolebrutiniba na reproduktivni, embrio-fetalni in pred- in poporodni razvoj.

Vendar so v študiji razvoja zarodka in ploda s tolebrutinibom pri kuncih pri klinično pomembni izpostavljenosti presnovku M2 opazili nepopolno zakostenitev hoidne kosti, odvisno od odmerka

(< 1,3-kratnik AUC M2 v stanju dinamičnega ravnovesja ob uporabi MRHD tolebrutiniba). Pomen za človeka ni znan.

Po neposrednem peroralnem dajanju v študijah plodnosti ali pred- in poporodnega razvoja pri podganah pri klinično pomembnih izpostavljenostih niso bili opaženi biološko pomembni učinki presnovka M2.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza
hipromeloza
krosповidon tipa A
magnezijev stearat

Obloga tablete

hipromeloza
titanov dioksid
rumeni železov oksid (E 172)
rdeči železov oksid (E 172)
makrogol – polietilenglikol (400)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz poliamida/aluminija/polivinilklorida-aluminija, vstavljeni v zgibanke (7 ali 28 filmsko obloženih tablet) in pakirani v škatlah, ki vsebujejo 7, 28 ali 98 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250, Gentilly
Francija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

• Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj

Pred začetkom trženja zdravila Cenrifki v posamezni državi članici, mora imetnik dovoljenja za promet, s pristojnim nacionalnim organom, uskladiti vsebino in obliko izobraževalnega programa, vključno s sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in vsemi morebitnimi drugimi vidiki programa.

Namen izobraževalnega programa je zmanjšanje tveganja za okvaro jeter, povzročeno z zdravilom (DILI – Drug-Induced Liver Injury).

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v vseh državah članicah, kjer bo zdravilo Cenrifki na trgu, poskrbeti, da bodo vsi zdravstveni delavci in bolniki, ki bodo predvidoma predpisovali, izdajali ali uporabljali zdravilo Cenrifki, imeli dostop do oziroma bodo dobili naslednji izobraževalni paket:

- Izobraževalno gradivo za zdravstvene delavce
- Izobraževalno gradivo za bolnike

1. Izobraževalno gradivo za zdravstvene delavce:

- Povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC).
- Vodnik za zdravnike, ki predpisujejo zdravilo.

1.1. Vodnik za zdravnike, ki predpisujejo zdravilo:

Vodnik za zdravnike, ki predpisujejo zdravilo, vsebuje naslednje ključne elemente:

- seznam kontraindikacij.
- Pomembne informacije o tveganju za DILI, njenem spremljanju in obravnavi:
 - izhodišča:
 - o v kliničnih preskušanjih tolebrutiniba 3. faze so poročali o klinično pomembnih primerih DILI, vključno z enim bolnikom, pri katerem je prišlo do odpovedi jeter s potrebo po presaditvi, in je zaradi zapletov po presaditvi pozneje umrl;
 - o pojavnost zvišanja alanin-aminotransferaze (ALT) v serumu v kliničnih preskušanjih, skladno z informacijami v povzetku glavnih značilnosti zdravila;
 - o vsi primeri zvišanja ALT na > 20-kratno zgornjo mejo normale (ZMN) ali zvišanja ALT na > 3-kratno ZMN ob sočasnem zvišanju bilirubina na > 2-kratno ZMN so se pojavili v 12 tednih po uvedbi zdravljenja s tolebrutinibom;
 - o utemeljitev tedenskega spremljanja v obdobju prvih 12 tednov;
 - uvedba zdravljenja:
 - o vrednosti aminotransferaz in celokupnega bilirubina v serumu določite pred uvedbo zdravljenja, nato pa med zdravljenjem s tolebrutinibom vsak teden prvih 12 tednov, vsak mesec od 4. do 12. meseca in vsakih 6 mesecev od 12. do 24. meseca:
 - ~ če je tolebrutinib uporabljen skupaj z drugimi potencialno hepatotoksičnimi zdravili, razmislite o dodatnem spremljanju;
 - med zdravljenjem:
 - o za obravnavo primerov zvišanja aminotransferaz in simptomov, ki kažejo moteno delovanje jeter, upoštevajte priporočeno ukrepanje (vključno s prilagoditvijo zdravljenja);
 - o izogibajte se uporabi potencialno hepatotoksičnih zdravil rastlinskega izvora ali prehranskih dopolnil.
- Pomembne informacije, ki jih je treba posredovati bolniku:
 - bolniku izročite Vodnik za bolnike in ga obvestite, da je ovojnini priložena kartica za bolnika in da mora to kartico med zdravljenjem vedno nositi s seboj;
 - bolnika poučite, kako pomembne so preiskave aminotransferaz in celokupnega bilirubina v serumu pred uvedbo zdravljenja, nato pa med zdravljenjem s tolebrutinibom vsak teden prvih 12 tednov, vsak mesec od 4. do 12. meseca in vsakih 6 mesecev od 12. do 24. meseca;
 - bolnika poučite o znakih in simptomih DILI;
 - bolnika poučite, kako pomembno je, da zdravnika, ki zdravilo predpisal, obvesti v primeru zvišanja vrednosti jetrnih encimov;
 - bolnika poučite, kako pomembno je, da zdravnika, ki zdravilo predpisal, obvesti v primeru znakov DILI;
 - bolniku naročite, naj zdravnika, ki zdravilo predpisal, takoj obvesti, če izpusti preiskavo delovanja jeter;
 - bolnika poučite, naj se med zdravljenjem izogiba uporabi potencialno hepatotoksičnih zdravil rastlinskega izvora ali prehranskih dopolnil.

2. Izobraževalno gradivo za bolnike

- Navodilo za uporabo
- Vodnik za bolnike
- Kartica za bolnika

2.1. Vodnik za bolnike:

Vodnik za bolnike obsega naslednje ključne elemente:

- priporočilo, naj bolnik pred uvedbo zdravljenja prebere navodilo za uporabo zdravila in Vodnik za bolnike;
- opis tveganja za okvaro jeter, povzročeno z zdravilom (DILI);
- opis znakov in simptomov DILI;
- opis najboljšega ukrepanja, če se pojavijo znaki in simptomi DILI;
- pomen in potreba po preiskavah aminotransferaz in celokupnega bilirubina v serumu pred uvedbo zdravljenja, nato pa med zdravljenjem s tolebrutinibom vsak teden prvih 12 tednov, vsak mesec od 4. do 12. meseca in vsakih 6 mesecev od 12. do 24. meseca;
- potrebo po takojšnjem obveščanju zdravnika, ki je zdravilo predpisal, v primeru izpuščene preiskave delovanja jeter.

2.2. Kartica za bolnika:

Kartica za bolnika (vključena v vsako škatlo zdravila, skupaj z navodilom za uporabo) je usklajena z označevanjem zdravila in obsega naslednje ključne elemente:

- bolnika opomnite, da tolebrutinib lahko povzroči resne težave z jetri in zahteva strogo sledenje rednemu spremljanju delovanja jeter;
- simptomi lahko vključujejo utrujenost, slabost (siljenje na bruhanje), bruhanje, bolečino v trebuhu, zvišano telesno temperaturo, izpuščaj ali srbenje kože, izgubo apetita ali zanimanja za hrano, temen urin ali porumenelost kože ali očesnih beločnic.
- če se pojavijo simptomi težav z jetri, takoj poiščite zdravniško pomoč ali nasvet.
- vključite kontaktne podatke o zdravniku, ki je zdravilo predpisal.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Cenrifki 60 mg filmsko obložene tablete
tolebrutinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 60 mg tolebrutiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi laktozo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložene tablete

7 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
98 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Cenrifki 60 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

ZGIBANKA

1. IME ZDRAVILA

Cenrifki 60 mg filmsko obložene tablete
tolebrutinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 60 mg tolebrutiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi laktozo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložene tablete

7 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

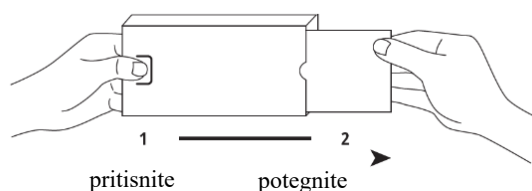
peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Navodila za odpiranje:

Pritisnite navzdol na 1 in hkrati potegnite pri 2.

Pritisnite in držite tukaj
Potegnite ven ploščico s pretisnimi omoti



6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Cenrifki 60 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU

PLOŠČICA S PRETISNIMI OMOTI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Cenrifki 60 mg filmsko obložene tablete
tolebrutinib

peroralna uporaba

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sanofi Winthrop Industrie

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Koledarski dnevi

Ponedeljek

Torek

Sreda

Četrtek

Petek

Sobota

Nedelja

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

ALUMINIJASTA FOLIJA PRETISNEGA OMOTA

1. IME ZDRAVILA

Cenrifki 60 mg filmsko obložene tablete
tolebrutinib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sanofi Winthrop Industrie

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Kartica za bolnika

Sprednja stran kartice

Kartica za bolnika – zdravilo Cenrifki (tolebrutinib)

Ta kartica vsebuje pomembne informacije o tolebrutinibu. **Vedno jo nosite s seboj.**
Pred uporabo natančno preberite navodilo za uporabo zdravila in Vodnik za bolnike.

To zdravilo lahko povzroči resne težave z jetri. Zdravnik mora preveriti, ali vaša jetra delujejo pravilno. Opraviti morate naslednje krvne preiskave:

- **pred uvedbo zdravljenja,**
- **enkrat na 7 dni prvih 12 tednov,**
- **vsak mesec od 4. do 12. meseca,**
- **na 6 mesecev od 12. do 24. meseca.**

Za podrobnejše informacije o varnosti glejte navodilo za uporabo.

Zadnja stran kartice

Znaki in simptomi težav z jetri:

Takoj obvestite zdravnika, če imate simptome, kot so utrujenost, slabost (siljenje na bruhanje), bruhanje, bolečina v trebuhu, zvišana telesna temperatura, izpuščaj ali srbenje kože, izguba apetita ali zanimanja za hrano, temen urin ali porumenelost kože ali očesnih beločnic.

Druga zdravila, vključno z dodatki:

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, zlasti tista, ki lahko vplivajo na jetra, vključno z zdravili rastlinskega izvora in prehranskimi dopolnili. Če niste prepričani, se posvetujte z zdravnikom.

Ime zdravnika, ki je zdravilo predpisal:

Telefonska številka zdravnika, ki je zdravilo predpisal:

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Cenrifki 60 mg filmsko obložene tablete tolebrutinib

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Cenrifki in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Cenrifki
3. Kako jemati zdravilo Cenrifki
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Cenrifki
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Cenrifki in za kaj ga uporabljamo

Učinkovina v zdravilu Cenrifki je tolebrutinib. Je zaviralec proteinske kinaze; to je vrsta snovi, ki uravnava imunski sistem.

Zdravilo Cenrifki uporabljamo za zdravljenje sekundarno progresivne multiple skleroze (SPMS) pri odraslih, ki v zadnjih 2 letih niso imeli zagona bolezni.

Multipla skleroza (MS) prizadene osrednje živčevje, zlasti živce v možganih in hrbtenjači. Imunski sistem (telesni obrambni sistem) pri MS ne deluje pravilno in napade zaščitno plast (t. i. mielinsko ovojnico), ki obdaja živčne celice, in povzroči vnetje, to pa okvari pravilno delovanje živcev. Sekundarno progresivna multipla skleroza (SPMS) je stadij bolezni, ki sledi začetnemu obdobju recidivne MS (RMS); značilnost SPMS je postopno, stalno slabšanje nevrološkega delovanja in stopnjevanje invalidnosti.

Čeprav način delovanja tolebrutiniba, učinkovine v zdravilu Cenrifki, ni povsem pojasnjen, domnevno deluje na posebne imunske celice v osrednjem živčevju, znane kot celice B in mikroglia. Tako predvidoma zmanjša aktivnost imunskega sistema in prepreči vnetje, ki ga povzroča MS, s čimer upočasni napredovanje bolezni.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Cenrifki

Ne jemljite zdravila Cenrifki:

- če ste alergični na tolebrutinib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate zmerne do hude težave z jetri.
- če imate zelo oslabiljen imunski sistem (npr. če imate sindrom pridobljene imunske pomanjkljivosti (AIDS), bolezen kostnega mozga ali neobvladane hude okužbe).

Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Cenrifki se posvetujte z zdravnikom:

- če imate kakšno bolezen jeter.
- če jemljete ali nameravate jemati druga zdravila, ki lahko vplivajo na jetra, zlasti v prvih 12 tednih zdravljenja z zdravilom Cenrifki. Zdravnik bo morda moral razmisliti o alternativah teh zdravil.
- če uporabljate ali nameravate uporabljati zdravila rastlinskega izvora ali prehranska dopolnila. Nekateri od teh lahko vplivajo na jetra, zato jih med jemanjem zdravila Cenrifki ne smete uporabljati.
- če imate kakšno okužbo ali če okužb ne morete premagovati (glejte poglavje 2, "Okužbe").
- če imate predvideno kakšno cepljenje (glejte poglavje 2, "Cepljenja").
- če imate kakšno motnjo strjevanja krvi, ste pred nedavnim imeli operacijo ali jo imate načrtovano, ali če jemljete zdravila, ki lahko povečajo tveganje za krvavitve (glejte poglavje 2, "Druga zdravila in zdravilo Cenrifki").
- če ste kdaj imeli neredno bitje srca, še zlasti atrijsko fibrilacijo.
- če ste kdaj imeli misli o samopoškodovanju ali samomoru. Vi (ali vaš skrbnik) se takoj posvetujte z zdravnikom, če se vam pojavijo takšne misli.
- če jemljete zdravila, ki lahko vplivajo na koncentracijo zdravila Cenrifki v krvi (glejte poglavje 2, "Druga zdravila in zdravilo Cenrifki").

To zdravilo lahko povzroči nepravilno delovanje jeter, zlasti v prvih 12 tednih zdravljenja.

Takoj obvestite zdravnika, če imate znake, ki lahko kažejo na težave z jetri, kot so na primer:

- utrujenost
- slabost (siljenje na bruhanje)
- bruhanje
- bolečina v trebuhu
- zvišana telesna temperatura
- izpuščaj ali srbenje kože
- izguba apetita ali nezanimanje za hrano
- temen urin
- porumenelost kože ali očesnih beločnic (zlatenica)

Za zmanjšanje tveganja za težave z jetri bo zdravnik naročil preiskave krvi za preverjanje delovanja jeter:

- pred začetkom jemanja tega zdravila,
- po začetku jemanja tega zdravila,
 - enkrat na 7 dni prvih 12 tednov,
 - potem enkrat na mesec od 4. do 12. meseca,
 - nato enkrat na 6 mesecev od 12. do 24. meseca,
 - pozneje vam bo zdravnik povedal, kdaj načrtujete prihodnje preiskave krvi in kako pogosto jih morate opraviti.

Če ste morali zaradi nenormalnih izvidov jetrnih testov prenehati jemati zdravilo Cenrifki ali če je bilo zdravljenje prekinjeno za eno leto ali več, morate po ponovni uvedbi zdravila Cenrifki preiskave krvi znova začeti od začetka, kot je opisano zgoraj.

Če izpustite načrtovano preiskavo krvi, takoj obvestite zdravnika in se dogovorite za nov termin preiskave krvi, ki jo je treba opraviti čim prej.

Okužbe

- Pred začetkom jemanja zdravila Cenrifki se posvetujte z zdravnikom, če imate kakšno okužbo ali ne morete premagovati okužb. Zdravilo Cenrifki lahko poveča vašo nagnjenost k okužbam. Če imate aktivno okužbo, ne smete začeti jemati zdravila Cenrifki, dokler okužba ne mine.
- Zdravnika takoj obvestite, če se vam med zdravljenjem z zdravilom Cenrifki pojavijo kakšni znaki ali simptomi okužbe, na primer kašelj, zvišana telesna temperatura, zamašen nos ali izcedek iz nosu, vneto žrelo ali glavobol. Zdravnik bo ocenil vaše stanje in vam v primeru resne okužbe morda moral začasno prekiniti zdravljenje.
- Zdravila, ki lahko oslabijo imunski sistem (na primer imunosupresivna zdravila), lahko v primeru sočasne uporabe z zdravilom Cenrifki povečajo tveganje za nastanek okužb (glejte poglavje 2, "Druga zdravila in zdravilo Cenrifki"). Zdravnik vam bo svetoval, kako najprimerneje ukrepati, če morate med zdravljenjem z zdravilom Cenrifki jemati taka zdravila.

Cepjenja

- Zdravniku morate povedati, če ste pred nedavnim dobili ali boste v kratkem dobili kakšno cepivo.
- Med zdravljenjem z zdravilom Cenrifki se morate izogibati cepljenjem z živimi ali živimi oslabljenimi cepivi, kajti to vam lahko poveča verjetnost za okužbe (glejte poglavje 2, "Druga zdravila in zdravilo Cenrifki").
- Če potrebujete živo ali živo oslABLJENO cepivo, ga morate dobiti vsaj 2 meseca pred začetkom zdravljenja z zdravilom Cenrifki.
- Zdravilo Cenrifki lahko vpliva na to, kako dobro delujejo neživa cepiva. Zdravnik vam bo morda svetoval, da pred začetkom zdravljenja z zdravilom Cenrifki opravite vsa priporočena cepljenja z neživimi cepivi.

Vodnik za bolnike

Zdravnik vam bo izročil vodnik za bolnike, ki vsebuje pomembne informacije o varnosti, s katerimi morate biti seznanjeni med zdravljenjem z zdravilom Cenrifki. Pomembno je, da ta vodnik preberete.

Kartica za bolnika

Kartica za bolnika je priložena temu škatli zdravila. Kartico pozorno preberite in jo med zdravljenjem vedno nosite s seboj ter jo pokažite kateremu koli zdravstvenemu delavcu, vključenemu v vaše zdravljenje.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila ne smete dajati otrokom in mladostnikom, mlajšim od 18 let. Varnost in učinkovitost zdravila Cenrifki nista bili dokazani.

Druga zdravila in zdravilo Cenrifki

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To velja tako za zdravila, ki ste jih dobili na recept, kot za tista, ki ste jih dobili brez recepta, in tudi za zdravila rastlinskega izvora in prehranska dopolnila. Zdravilo Cenrifki lahko vpliva na delovanje nekaterih drugih zdravil, prav tako lahko nekatera druga zdravila vplivajo na delovanje tega zdravila. Zdravila ter zdravila rastlinskega izvora in prehranska dopolnila, ki lahko škodujejo jetrom, med jemanjem zdravila Cenrifki povečajo možnost za okvaro jeter (glejte poglavje 2, "Opozorila in previdnostni ukrepi").

Še zlasti morate pred jemanjem tega zdravila zdravnika obvestiti, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero od naslednjih zdravil.

Zdravila, ki lahko povečajo koncentracijo zdravila Cenrifki v krvi, kar lahko poveča tveganje za neželene učinke. Med takšnimi so:

- gemfibrozil – zdravilo za zniževanje holesterola
- deferasiroks – zdravilo za zdravljenje preobremenitve z železom
- letermovir – zdravilo za preprečevanje virusnih okužb po presaditvi kostnega mozga
- selperkatinib – zdravilo za zdravljenje nekaterih vrst raka

Zdravila, ki lahko zmanjšajo koncentracijo zdravila Cenrifki v krvi, kar lahko zmanjša učinkovitost zdravila Cenrifki. Med takšnimi so:

- šentjanževka – zdravilo rastlinskega izvora za zdravljenje depresije
- rifampicin, nafcilin – antibiotika za zdravljenje bakterijskih okužb
- karbamazepin, fenitoin – zdravila za zdravljenje epilepsije in živčne bolečine
- efavirenz, etravirin – zdravila za zdravljenje okužbe s HIV
- bosentan – zdravilo za zdravljenje visokega krvnega tlaka v pljučih

Zdravila za redčenje krvi, ki lahko povečajo tveganje za krvavitve. Med takšnimi so:

- varfarin, heparin, apiksaban, rivaroksaban, edoksaban – zdravila, ki preprečujejo nastajanje krvnih strdkov (antikoagulanti)
- klopidoarel, ticagrelor, prasugrel – zdravila, ki preprečujejo zlepljanje krvnih ploščic (trombocitov) (antiagregacijska zdravila)

Zdravila, ki lahko povečajo tveganje za okužbe. Med takšnimi so:

- Zdravila, ki lahko oslabijo imunski sistem – imunosupresivi, na primer mofetilmikofenolat, ciklofosfamid ali azatioprin, pa tudi zdravila za zdravljenje vnetij, kot so imunomodulirajoča zdravila (DMARD) ali dolgotrajno uporabljani kortikosteroidi (glejte poglavje 2, "Okužbe").
- Živa ali oslABLJENA živa cepiva – na primer cepiva proti noricam, peroralna cepiva proti otroški paralizi ali nosna cepiva proti gripi (glejte poglavje 2, "Cepljenja").

Zdravila, katerih koncentracija v krvi se lahko poveča, če jih jemljete skupaj z zdravilom Cenrifki, kar lahko poveča tveganje za neželene učinke. Pri jemanju takih zdravil skupaj z zdravilom Cenrifki je potrebna previdnost. Med takšnimi so:

- ciklosporin in takrolimus – zdravila, ki se uporabljata za zmanjšanje imunskih reakcij in preprečevanje zavrnitve organa
- digoksin – zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje nenormalnega srčnega ritma ali motenj

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da ste noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Podatkov o uporabi zdravila Cenrifki med nosečnostjo pri ljudeh je malo. Tveganja za nerojenega otroka ni mogoče popolnoma izključiti. Zato uporaba zdravila Cenrifki med nosečnostjo in pri ženskah, ki bi lahko zanosile in ne uporabljajo kontracepcije, ni priporočljiva.

Ni znano, ali zdravilo Cenrifki prehaja v materino mleko. Tveganja za dojene otroke ni mogoče izključiti. Če dojite ali nameravate dojiti, se posvetujte z zdravnikom, preden uporabite to zdravilo. Skupaj z zdravnikom se morata odločiti, ali naj dojite med jemanjem tega zdravila, ob upoštevanju koristi dojenja za vašega otroka in koristi tega zdravljenja za vas.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni pričakovati, da bi zdravilo Cenrifki vplivalo na sposobnost upravljanja vozil in strojev.

Zdravilo Cenrifki vsebuje laktozo

Zdravilo Cenrifki vsebuje laktozo (vrsto sladkorja). Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

3. Kako jemati zdravilo Cenrifki

Zdravljenje z zdravilom Cenrifki mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem multiple skleroze.

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravilo Cenrifki je na voljo v obliki tablet, ki jih je treba zaužiti. Priporočeni odmerek je 60 mg enkrat na dan z obrokom, po možnosti vsak dan ob istem času. Zdravnik bo spremljal delovanje jeter pred zdravljenjem z zdravilom Cenrifki in med zdravljenjem z njim. Glede na rezultate teh testov delovanja jeter vam lahko zdravljenje začasno prekine ali trajno preneha.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Cenrifki, kot bi smeli

Če ste vzeli preveč zdravila Cenrifki, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Cenrifki

Vzemite odmerek čim prej isti dan. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Cenrifki

Ne prenehajte jemati zdravila Cenrifki in ne spreminjajte odmerka, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom. Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki:

Zdravilo Cenrifki lahko povzroči nepravilno delovanje jeter (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov).

Obvestite zdravnika, če imate simptome, kot so utrujenost, slabost (siljenje na bruhanje), bruhanje, bolečina v trebuhu, zvišana telesna temperatura, izpuščaj ali srbenje kože, izguba apetita ali zanimanja za hrano, temen urin ali porumenelost kože ali očesnih beločnic.

Zdravilo Cenrifki lahko poveča verjetnost za pojav okužb (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov).

To zdravilo lahko povzroči okužbo v prsnem košu (bronhitis) ali pljučih (pljučnica). Zdravnika morate obvestiti, če se vam pojavijo simptomi okužbe, kot so kašelj, zvišana telesna temperatura, zamašen nos ali izcedek iz nosu, vneto žrelo ali glavobol.

Drugi neželeni učinki:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- COVID-19

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- gripa
- drobne rdeče ali vijolične pike, ki nastanejo zaradi krvavitev v koži (petehije)
- večja nagnjenost k nastanku podplutb
- bolečina v trebuhu
- močne menstrualne krvavitve
- podplutbe (kontuzije)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.** S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Cenrifki

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli, zgibanki in pretisnem omotu poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Cenrifki

Učinkovina je tolebrutinib. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 60 mg tolebrutiniba. Druge sestavine so laktoza monohidrat, mikrokristalna celuloza, hipromeloza, krosповidon (tipa A), magnezijev stearat, titanov dioksid, rumeni železov oksid (E 172), rdeči železov oksid (E 172), makrogol-polietilenglikol (400) (glejte poglavje 2, "Zdravilo Cenrifki vsebuje laktozo").

Izgled zdravila Cenrifki in vsebina pakiranja

60 mg filmsko obložena tableta: filmsko obložene tablete oranžne barve, kapljicaste oblike, dolge 12,7 mm, z vtisnjeno oznako "60" na eni strani.

Vaše zdravilo je na voljo v naslednjih velikostih pakiranj:

Pakiranje s 7 filmsko obloženimi tabletami v 1 aluminijško-aluminijškem pretisnem omotu, zaprtem v kartonski zgibanki.

Pakiranje z 28 filmsko obloženimi tabletami v 2 aluminijško-aluminijških pretisnih omotih (vsak po 14 tablet), zaprtih v kartonski zgibanki.

Pakiranje z 98 filmsko obloženimi tabletami v 7 aluminijško-aluminijških pretisnih omotih (vsak po 14 tablet), zaprtih v kartonski zgibanki.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250, Gentilly
Francija

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na lokalnega predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien
Sanofi Belgium

Lietuva
Swixx Biopharma UAB

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Sverige

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

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Navodilo je bilo nazadnje revidirano

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.