

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Centrifki 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 60 mg τολεμπρουτινίμης.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε δισκίο περιέχει 140 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Πορτοκαλί, σταγονοειδούς σχήματος δισκία μήκους 12,7 mm, με χαραγμένη την ένδειξη «60» στη μία πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Centrifki ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με δευτεροπαθώς προϊούσα σκλήρυνση κατά πλάκας (ΔΠΣΚΠ) χωρίς υποτροπές τα τελευταία 2 χρόνια (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά και να επιβλέπεται από ιατρό με εμπειρία στην αντιμετώπιση της σκλήρυνσης κατά πλάκας.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 60 mg από στόματος μια φορά την ημέρα μαζί με ένα γεύμα. Πριν από τη θεραπεία και κατά τη διάρκεια της θα πρέπει να παρακολουθείται η ηπατική λειτουργία (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Τροποποιήσεις της δόσης λόγω αυξήσεων των αμινοτρανσφερασών

Στον Πίνακα 1 συνοψίζονται οι συστάσεις για την προσαρμογή της δόσης και την παρακολούθηση ασθενών που εμφανίζουν αυξημένες τρανσαμινάσες κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Πίνακας 1: Τροποποιήσεις της θεραπείας και παρακολούθηση λόγω αυξημένων τρανσαμινασών

Μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές	Τροποποιήσεις της θεραπείας
-------------------------------------	-----------------------------

<ul style="list-style-type: none"> • ALT[†] ή AST[†] > 3 x και ≤ 5 x ULN[‡] με κλινικά συμπτώματα[‡] Ή με ταυτόχρονη ολική χολερυθρίνη > 2 x ULN 	<ul style="list-style-type: none"> • Αναστολή της θεραπείας. • Επανάληψη των εργαστηριακών εξετάσεων κάθε 2-3 ημέρες έως ότου η τιμή της ALT ή AST παρουσιάσει πτωτική τάση και παρακολουθήσει κάθε εβδομάδα έως ότου η ALT ή AST μειωθεί σε τιμή μικρότερη από 1,5 x ULN. • Διερεύνηση για τον εντοπισμό πιθανών αιτιών.
<ul style="list-style-type: none"> • ALT ή AST > 5 x ULN 	<p>Εάν εντοπιστεί εναλλακτική αιτία εκτός από ηπατική βλάβη επαγόμενη από φάρμακο (DILI), μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο επανέναρξης της θεραπείας όταν η ALT ή AST μειωθεί σε τιμή μικρότερη από 1,5 x ULN. Κατά την επανέναρξη της θεραπείας, εάν η τιμή της ALT ή AST είναι μεγαλύτερη από 3 x ULN, απαιτείται διακοπή της θεραπείας.</p>
	<p>Εάν δεν εντοπιστεί εναλλακτική αιτία εκτός από DILI:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Απαιτείται οριστική διακοπή της θεραπείας εάν έχει εμφανιστεί οποιοδήποτε από τα ακόλουθα ως αρχικό συμβάν: <ul style="list-style-type: none"> ○ ALT ή AST μεγαλύτερη από 8 x ULN ○ ALT ή AST μεγαλύτερη από 5 x ULN για διάστημα άνω των 2 εβδομάδων ○ ALT ή AST μεγαλύτερη από 3 x ULN και ολική χολερυθρίνη μεγαλύτερη από 2 x ULN • Εάν δεν πληρούνται τα παραπάνω κριτήρια, η θεραπεία συνεχίζεται σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις.

[†] ALT = αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, AST = ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, ULN = ανώτατο όριο του φυσιολογικού εύρους

[‡] Κόπωση, ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος ή ευαισθησία, πυρετός, εξάνθημα, ανορεξία, ίκτερος και/ή ηωσινοφιλία

Παράλειψη δόσης

Σε περίπτωση παράλειψης μιας δόσης την προβλεπόμενη ώρα της ημέρας, η δόση πρέπει να ληφθεί το συντομότερο δυνατό την ίδια ημέρα. Μη διπλασιάσετε τη δόση την επόμενη ημέρα για να αναπληρώσετε τη δόση που παραλείφθηκε.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Με βάση τα περιγραφικά στατιστικά στοιχεία για τις παρατηρούμενες φαρμακοκινητικές συγκεντρώσεις, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω (βλ. παράγραφο 5.2).

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (κατηγορίας A κατά Child-Pugh), αν και απαιτείται προσοχή κατά την έναρξη της θεραπείας σε αυτούς τους ασθενείς. Η τολεμπρουτινίμη αντενδείκνυται σε ασθενείς με μέτρια (κατηγορίας B κατά Child-Pugh) έως σοβαρή (κατηγορίας C κατά Child-Pugh) έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας και σε ασθενείς με αρχική ALT ή AST ορού μεγαλύτερη από 1,5 x ULN, αλκαλική φωσφατάση ορού μεγαλύτερη από 2 x ULN (εκτός εάν εξηγείται από την παρουσία σταθερής χρόνιας ηπατικής διαταραχής) ή ολική χολερυθρίνη ορού μεγαλύτερη από 1,5 x ULN (εκτός εάν οφείλεται σε σύνδρομο Gilbert ή διαταραχή που δεν σχετίζεται με το ήπαρ) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Υπάρχουν πολύ περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Ως εκ τούτου, οι ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 mL/min) θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με τολεμπρουτινίμη μόνο εάν το όφελος υπερτερεί του κινδύνου και θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία τοξικότητας. Δεν υπάρχουν δεδομένα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Cenrifki σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Αυτό το φάρμακο προορίζεται για χρήση από στόματος. Το Cenrifki πρέπει να λαμβάνεται μαζί με ένα γεύμα, κατά προτίμηση την ίδια ώρα κάθε ημέρα. Καταπίνετε τα δισκία ολόκληρα μαζί με νερό (βλ. παράγραφο 5.2).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας. Ασθενείς με αρχική ALT ή AST ορού μεγαλύτερη από 1,5 x ULN, αλκαλική φωσφατάση ορού μεγαλύτερη από 2 x ULN (εκτός εάν εξηγείται από την παρουσία σταθερής χρόνιας ηπατικής διαταραχής) ή ολική χολερυθρίνη ορού μεγαλύτερη από 1,5 x ULN (εκτός εάν οφείλεται σε σύνδρομο Gilbert ή διαταραχή που δεν σχετίζεται με το ήπαρ) (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.2).

Ασθενείς με σοβαρή ανοσοανεπάρκεια (π.χ. σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (AIDS), νόσο του μυελού των οστών ή σοβαρές, μη ελεγχόμενες ενεργές λοιμώξεις (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ηπατική βλάβη επαγόμενη από φάρμακο (DILI)

Κλινικά σημαντική DILI, συμπεριλαμβανομένης της οξείας ηπατικής ανεπάρκειας που οδηγεί σε μεταμόσχευση και/ή στον θάνατο, έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αναστολείς της τυροσινικής κινάσης του Bruton, σε κλινικές δοκιμές, συμπεριλαμβανομένης της τολεμπρουτινίμης (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατοπάθεια και οι ασθενείς που λαμβάνουν άλλα ηπατοτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα, ή φυτικά ή διατροφικά συμπληρώματα ενδέχεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης DILI κατά τη λήψη της τολεμπρουτινίμης. Η ταυτόχρονη χρήση της τολεμπρουτινίμης με άλλα ηπατοτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα, ιδίως κατά τις πρώτες 12 εβδομάδες της χορήγησης, θα πρέπει να γίνεται με προσοχή και, εάν είναι δυνατόν, θα πρέπει να εξετάζονται εναλλακτικές επιλογές για αυτά τα φάρμακα. Η χρήση φυτικών ή διατροφικών συμπληρωμάτων με πιθανή ηπατοτοξικότητα θα πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τολεμπρουτινίμη. Η τολεμπρουτινίμη αντενδείκνυται σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.3).

Μέτρα ασφαλείας που πρέπει να λαμβάνονται για την άμβλυνση του κινδύνου σοβαρής ηπατικής βλάβης.

Δεν θα πρέπει να ξεκινά θεραπεία με τολεμπρουτινίμη σε ασθενείς με προϋπάρχουσα οξεία ή χρόνια ηπατοπάθεια, ή ασθενείς με αρχική ALT ή AST ορού μεγαλύτερη από 1,5 x ULN, αλκαλική φωσφατάση ορού μεγαλύτερη από 2 x ULN (εκτός εάν εξηγείται από την παρουσία σταθερής χρόνιας ηπατικής διαταραχής) ή ολική χολερυθρίνη ορού μεγαλύτερη από 1,5 x ULN (εκτός εάν οφείλεται σε σύνδρομο Gilbert ή διαταραχή που δεν σχετίζεται με το ήπαρ).

Για την άμβλυνση του κινδύνου σημαντικής ή μη αναστρέψιμης DILI, πρέπει να διενεργούνται εξετάσεις αίματος για ALT, AST, αλκαλική φωσφατάση και χολερυθρίνη πριν από την έναρξη της θεραπείας, στη συνέχεια κάθε εβδομάδα κατά τις πρώτες 12 εβδομάδες και κάθε μήνα κατά τους μήνες 4 έως 12 μετά την έναρξη της θεραπείας. Μεταξύ των μηνών 12 και 24, πρέπει να πραγματοποιείται παρακολούθηση κάθε 6 μήνες. Στη συνέχεια, μπορεί να πραγματοποιείται

περιοδική παρακολούθηση, εφόσον απαιτείται. Η εβδομαδιαία παρακολούθηση θα πρέπει να ξεκινά εκ νέου μετά από διακοπή της θεραπείας λόγω αυξημένων τρανσαμινασών ή σε περίπτωση που μεσολαβήσει κενό στη θεραπεία διάρκειας 1 έτους και άνω. Απαιτείται παρακολούθηση των τρανσαμινασών και της χολερυθρίνης ορού κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ιδίως σε ασθενείς οι οποίοι αναπτύσσουν συμπτώματα που υποδηλώνουν έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας, όπως κόπωση, ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος ή ευαισθησία στο άνω δεξί τεταρτημόριο, πυρετό, εξάνθημα, ανορεξία ή ίκτερο και/ή ηωσινοφιλία. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο πρόσθετης παρακολούθησης όταν το Cεπρίφι χορηγείται μαζί με άλλα δυναμικά ηπατοτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα. Εάν η DILI πιθανολογείται ότι προκαλείται από την τολεμπρουτινίμη, απαιτείται οριστική διακοπή της θεραπείας. Εάν η ηπατική βλάβη είναι απίθανο να έχει προκληθεί από την τολεμπρουτινίμη επειδή βρέθηκε άλλη πιθανή αιτία, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο επανέναρξης της θεραπείας όταν η ALT ή AST μειωθεί σε τιμή μικρότερη από 1,5 x ULN. Απαιτείται αναστολή ή οριστική διακοπή της θεραπείας εάν δεν εντοπιστούν εναλλακτικές αιτίες για την DILI (βλ. παράγραφο 4.2).

Οι επαγγελματίες υγείας πρέπει να είναι εξοικειωμένοι με τα εκπαιδευτικά υλικά που δημιουργήθηκαν για την αντιμετώπιση του κινδύνου DILI, συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης της ηπατικής λειτουργίας. Οι συνταγογραφούντες ιατροί πρέπει να δώσουν τον οδηγό ασθενούς σε κάθε ασθενή/φροντιστή και να τον ενημερώσουν σχετικά με τη σημασία της συμμόρφωσης με την προγραμματισμένη εργαστηριακή παρακολούθηση, τα σημεία και τα συμπτώματα της DILI, καθώς και για το τι πρέπει να κάνουν σε περίπτωση που εμφανίσουν σημεία DILI. Οι συνταγογραφούντες ιατροί πρέπει επίσης να ενημερώνουν τους ασθενείς ότι η συσκευασία περιλαμβάνει μία κάρτα ασθενούς και ότι οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν πάντα μαζί τους αυτήν την κάρτα κατά τη διάρκεια της θεραπείας, έτσι ώστε να μπορούν να τη δείξουν σε οποιοδήποτε άλλο επαγγελματία υγείας που συμμετέχει στη φροντίδα τους.

Λοιμώξεις

Η τολεμπρουτινίμη μπορεί να αυξήσει την ευπάθεια των ασθενών σε λοιμώξεις. Οι ασθενείς με ενεργές οξείες ή χρόνιες λοιμώξεις, όπως ευκαιριακές λοιμώξεις, δεν πρέπει να ξεκινούν θεραπεία έως την υποχώρηση της(των) λοίμωξης(λοιμώξεων). Απαιτείται παρακολούθηση των ασθενών για σημεία και συμπτώματα λοίμωξης, άμεση αξιολόγηση και κατάλληλη αντιμετώπιση. Εάν ένας ασθενής εμφανίσει οποιαδήποτε σοβαρή λοίμωξη, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο αναστολής της θεραπείας με τολεμπρουτινίμη, καθώς και επανεκτίμησης των οφελών και των κινδύνων πριν από την επανέναρξη της θεραπείας. Η τολεμπρουτινίμη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ανοσοανεπάρκεια, νόσο του μυελού των οστών ή σοβαρές, μη ελεγχόμενες ενεργές λοιμώξεις (βλ. παράγραφο 4.3).

Ταυτόχρονη χρήση με ανοσοκατασταλτικά

Η ασφάλεια της ταυτόχρονης χρήσης ανοσοκατασταλτικών με την τολεμπρουτινίμη δεν έχει μελετηθεί. Ωστόσο, παρατηρήθηκαν υψηλότερα ποσοστά λοιμώξεων όταν η τολεμπρουτινίμη χρησιμοποιήθηκε ταυτόχρονα με ανοσοκατασταλτικά, συμπεριλαμβανομένων των κορτικοστεροειδών. Απαιτείται προσοχή κατά τη χρήση άλλων ανοσοκατασταλτικών φαρμακευτικών προϊόντων ταυτόχρονα με την τολεμπρουτινίμη. Τα δεδομένα δεν επιτρέπουν την εξαγωγή οριστικών συμπερασμάτων ως προς το εάν η ταυτόχρονη χρήση στεροειδών για τη συμπτωματική θεραπεία υποτροπών συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων (βλ. παράγραφο 4.5).

Ανοσοποιήσεις

Η ασφάλεια της ανοσοποίησης με εμβόλια με ζώντες εξασθενημένους ή ζώντες μικροοργανισμούς μετά τη θεραπεία με τολεμπρουτινίμη δεν έχει μελετηθεί. Ωστόσο, η χρήση εμβολίων με ζώντες εξασθενημένους ή ζώντες μικροοργανισμούς ενδέχεται να ενέχει κίνδυνο πρόκλησης λοιμώξεων και, ως εκ τούτου, πρέπει να αποφεύγεται. Εάν απαιτείται η χρήση εμβολίων με ζώντες εξασθενημένους ή ζώντες μικροοργανισμούς, αυτά θα πρέπει να χορηγηθούν τουλάχιστον 2 μήνες πριν από την έναρξη της θεραπείας με τολεμπρουτινίμη. Λόγω του μηχανισμού δράσης της στη λειτουργία των Β κυττάρων, η τολεμπρουτινίμη ενδέχεται να επηρεάσει την ανοσολογική ανταπόκριση στα εμβόλια

με μη ζώντες μικροοργανισμούς. Όταν είναι δυνατόν, θα πρέπει να ολοκληρώνονται όλοι οι εμβολιασμοί με τα ενδεδειγμένα για την ηλικία εμβόλια με μη ζώντες μικροοργανισμούς σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες ανοσοποίησης πριν από την έναρξη της θεραπείας με τολεμπρουτινίμη (βλ. παράγραφο 4.5).

Αιμορραγίες

Αιμορραγικά συμβάντα έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τολεμπρουτινίμη (βλ. παράγραφο 4.8). Τα πιο συχνά αναφερόμενα αιμορραγικά επεισόδια ήταν βλεννογονοδερματικές εκδηλώσεις, που περιλάμβαναν πετέχειες, μώλωπες, αυξημένη τάση εκχυμώσεων και έντονη αιμορραγία κατά την έμμηνο ρύση. Οι περισσότερες περιπτώσεις ήταν ήπιες. Κανένα από τα αιμορραγικά συμβάντα δεν συσχετίστηκε με θρομβοπενία. Απαιτείται παρακολούθηση των ασθενών για σημεία και συμπτώματα αιμορραγίας, όπως πετέχειες, εκχυμώσεις και ασυνήθιστη αιμορραγία. Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με αιμορραγικές διαταραχές, γνωστή δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων, αριθμό αιμοπεταλίων μικρότερο από 150.000/mcL ή κατά τη χρήση της τολεμπρουτινίμης ταυτόχρονα με αντιπηκτικά, αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.5). Εάν η ταυτόχρονη χορήγηση δεν μπορεί να αποφευχθεί, απαιτείται αύξηση της συχνότητας παρακολούθησης για σημεία και συμπτώματα αιμορραγίας. Όταν προγραμματίζονται χειρουργικές επεμβάσεις, πρέπει να αντισταθμίζονται τα οφέλη και οι κίνδυνοι από την αναστολή της θεραπείας με τολεμπρουτινίμη για 3 έως 7 ημέρες τόσο πριν όσο και μετά τη διαδικασία, λαμβάνοντας υπόψη τη φύση της επέμβασης και τον κίνδυνο αιμορραγίας. Ανάλογα με τη βαρύτητα της αιμορραγίας, η χορήγηση της τολεμπρουτινίμης πρέπει να διακόπτεται προσωρινά ή οριστικά και να παρέχεται η ενδεδειγμένη συμπτωματική θεραπεία.

Κακοήθειες

Δεν φαίνεται να υπάρχει αυξημένος κίνδυνος κακοήθειας με την τολεμπρουτινίμη με βάση την εμπειρία από τις κλινικές δοκιμές. Ωστόσο, έχουν αναφερθεί δεύτερες πρωτοπαθείς κακοήθειες σε ογκολογικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αναστολείς BTK, με πιο τον συχνό τύπο να είναι μη μελανωματικοί καρκίνοι του δέρματος.

Κολπική μαρμαρυγή/κολπικός πτερυγισμός

Έχει αναφερθεί κολπική μαρμαρυγή/κολπικός πτερυγισμός σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τολεμπρουτινίμη. Οι ασθενείς με ιστορικό καρδιακών αρρυθμιών, ιδίως κολπικής μαρμαρυγής/κολπικού πτερυγισμού, και όσοι έχουν παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη κολπικής μαρμαρυγής (όπως καρδιακή ανεπάρκεια ή υπέρταση) ενδέχεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο. Απαιτείται παρακολούθηση για σημεία και συμπτώματα κολπικής μαρμαρυγής/κολπικού πτερυγισμού, όπως αίσθημα παλμών, ζάλη, δύσπνοια ή δυσφορία στο θώρακα, και η ενδεδειγμένη αντιμετώπιση.

Αυτοκτονικός ιδεασμός και αυτοκτονική συμπεριφορά

Δεν έχει τεκμηριωθεί αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ θεραπείας με τολεμπρουτινίμη και αυξημένου κινδύνου αυτοκτονικού ιδεασμού και αυτοκτονικής συμπεριφοράς, ωστόσο έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αυτοκτονικού ιδεασμού και αυτοκτονικής συμπεριφοράς σε ασθενείς που λαμβάνουν τολεμπρουτινίμη. Στους ασθενείς και τους φροντιστές θα πρέπει να δίδεται η συμβουλή να βρίσκονται σε εγρήγορση για ασυνήθιστες μεταβολές στη διάθεση ή τη συμπεριφορά, ή για την εμφάνιση αυτοκτονικών σκέψεων, αυτοκτονικής συμπεριφοράς ή σκέψεων αυτοτραυματισμού και να αναφέρουν αμέσως τέτοια συμπτώματα στους επαγγελματίες υγείας.

Αλληλεπιδράσεις με μέτριους ή ισχυρούς αναστολείς του CYP2C8

Η χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που αναστέλλουν τη δράση του CYP2C8 αναμένεται να οδηγήσει σε αύξηση των επιπέδων της τολεμπρουτινίμης και μείωση των επιπέδων του δραστικού

μεταβολίτη M2. Ως προφύλαξη, η ταυτόχρονη χρήση μέτριων ή ισχυρών αναστολέων του CYP2C8 με τολεμπρουτινίμη θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.5).

Αλληλεπιδράσεις με μέτριους ή ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A/2C8

Η ταυτόχρονη χρήση τολεμπρουτινίμης με μέτριους ή ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A/2C8 θα πρέπει να αποφεύγεται. Εάν απαιτείται βραχυχρόνια χρήση (< 2 εβδομάδες) ενός μέτριου ή ισχυρού επαγωγέα του CYP3A/2C8, η θεραπεία με τολεμπρουτινίμη μπορεί να συνεχιστεί. Η επίδραση της τολεμπρουτινίμης ενδέχεται να είναι μειωμένη κατά τη διάρκεια αυτού του διαστήματος (βλ. παράγραφο 4.5).

Έκδοχο με γνωστή δράση

Λακτόζη

Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολικής ανεπάρκειας λακτάσης ή δυσαπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης δεν θα πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η τολεμπρουτινίμη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP2C8 και σε μικρότερο βαθμό από το CYP3A4. Ο δραστικός μεταβολίτης M2 σχηματίζεται από την τολεμπρουτινίμη αποκλειστικά μέσω του CYP2C8 και μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A4/5 και, σε μικρότερο βαθμό, από το CYP2D6.

Ισχυροί ή μέτριοι αναστολείς του CYP2C8

Η συγχορήγηση ενός ισχυρού αναστολέα του CYP2C8 (γεμφιβροζίλη 600 mg δύο φορές την ημέρα) αύξησε την AUC και τη C_{max} της τολεμπρουτινίμης κατά 8,4 φορές και 5,4 φορές, ενώ η AUC και η C_{max} του M2 μειώθηκαν κατά 25 φορές και 50 φορές, σε σύγκριση με την εφάπαξ χορήγηση τολεμπρουτινίμης υπό συνθήκες σίτισης. Η κλινική σημασία αυτής της αλληλεπίδρασης είναι αβέβαιη. Ως μέτρο προφύλαξης, η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών αναστολέων του CYP2C8 (π.χ., γεμφιβροζίλη) ή μέτριων αναστολέων του CYP2C8 (π.χ., δεφερασιρόζη, λετερμοβίρη, σελπερακατινίμη) με τολεμπρουτινίμη θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.4). Σε περίπτωση γνωστής κατάστασης ασθενούς ως φτωχού μεταβολιστή του CYP2C8, απαιτείται προσοχή λόγω πιθανών μεταβολών στην έκθεση στην τολεμπρουτινίμη και στο M2.

Ισχυροί ή μέτριοι επαγωγείς του CYP3A/2C8

Η συγχορήγηση ενός ισχυρού επαγωγέα του CYP3A/2C8 (ριφαμπικίνη 600 mg μια φορά την ημέρα) μείωσε την AUC και τη C_{max} της τολεμπρουτινίμης κατά 6,2 φορές, ενώ η AUC και η C_{max} του M2 μειώθηκε κατά 2,4 φορές και 1,9 φορές σε υγιή άτομα. Η εφραβιρένζη, ένας μέτριος επαγωγέας του CYP3A/2C8, μπορεί επίσης να μειώσει την έκθεση στην τολεμπρουτινίμη και στον μεταβολίτη M2. Η συγχορήγηση της τολεμπρουτινίμης με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A/2C8 (π.χ. καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη, ριφαμπικίνη, υπέρικο το διάτρητο) ή μέτριους επαγωγείς του CYP3A/2C8 (π.χ. βοσεντάνη, εφραβιρένζη, ετραβιρίνη, ναφκιλλίνη) θα πρέπει να αποφεύγεται. Εάν απαιτείται βραχυχρόνια χρήση (< 2 εβδομάδες) ενός μέτριου ή ισχυρού επαγωγέα του CYP3A/2C8, η θεραπεία με τολεμπρουτινίμη μπορεί να συνεχιστεί (βλ. παράγραφο 4.4).

Ανοσοκατασταλτικά

Απαιτείται προσοχή κατά τη χρήση άλλων ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων (π.χ., χρόνια κορτικοστεροειδή, μη βιολογικά και βιολογικά νοσοτροποποιητικά αντιρρευματικά φάρμακα [DMARD], μυκοφαινόλη μοφετίλ, κυκλοφωσφαμίδη, αζαθειοπρίνη) ταυτόχρονα με την τολεμπρουτινίμη (βλ. παράγραφο 4.4).

Ανοσοποιήσεις

Η ασφάλεια της ανοσοποίησης με εμβόλια με ζώντες εξασθενημένους ή ζώντες μικροοργανισμούς (π.χ., εμβόλιο κατά της ανεμοβλογιάς-του έρπητα ζωστήρα, από στόματος χορηγούμενο εμβόλιο κατά της πολιομυελίτιδας, ενδορρινικό αντιγριπικό εμβόλιο) μετά από θεραπεία με τολεμπρουτινίμη δεν έχει μελετηθεί και πρέπει να αποφεύγεται λόγω του πιθανού κινδύνου εμφάνισης λοιμώξεων. Η αποτελεσματικότητα των εμβολίων με μη ζώντες μικροοργανισμούς ενδέχεται να είναι μειωμένη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τολεμπρουτινίμη (βλ. παράγραφο 4.4).

Αντ αιμοπεταλιακοί ή αντιπηκτικοί παράγοντες

Απαιτείται προσοχή κατά τη χρήση της τολεμπρουτινίμης ταυτόχρονα με αντιπηκτικά (π.χ., βαρφαρίνη, ηπαρίνη, απιξαμπάνη, ριβαροξαμπάνη, εδοξαμπάνη) ή αντ αιμοπεταλιακούς παράγοντες (π.χ., κλοπιδογρέλη, τικαγρελόρη, πρασουγρέλη) λόγω του κινδύνου εμφάνισης αιμορραγικών επεισοδίων. Εάν η ταυτόχρονη χορήγηση δεν μπορεί να αποφευχθεί, απαιτείται αύξηση της συχνότητας παρακολούθησης για σημεία και συμπτώματα αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Υποστρώματα μεταφορέων

Η τολεμπρουτινίμη έχει επιδείξει δυνατότητα αναστολής των μεταφορέων P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 και MATE1 *in vitro*. Υπάρχει πιθανός κίνδυνος φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων, ως εκ τούτου, απαιτείται προσοχή κατά τη συγχορήγηση της τολεμπρουτινίμης με ευαίσθητα υποστρώματα των P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 ή MATE1 με στενό θεραπευτικό εύρος (π.χ., διγοξίνη, κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους).

Ισχυροί αναστολείς του CYP3A

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της τολεμπρουτινίμης κατά τη συγχορήγηση με έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A (ιτρακοναζόλη 200 mg ημερησίως). Η χορήγηση της τολεμπρουτινίμης σε δόση 60 mg υπό συνθήκες σίτισης μαζί με ιτρακοναζόλη (200 mg OD × 4 ημέρες) αύξησε την AUC και την C_{max} της τολεμπρουτινίμης κατά 1,88, καθώς και την AUC και την C_{max} του M2 κατά 1,78 φορές. Δεν απαιτούνται προσαρμογές της δόσης της τολεμπρουτινίμης κατά τη συγχορήγηση με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της τολεμπρουτινίμης σε εγκύους. Η τολεμπρουτινίμη και/ή οι μεταβολίτες της διαπέρασαν τον πλακούντα σε κουνέλια. Μελέτες με την τολεμπρουτινίμη σε ζώα δεν καταδεικνύουν αναπαραγωγική τοξικότητα. Ωστόσο, δεν υπάρχουν επαρκείς πληροφορίες για την ανάπτυξη του εμβρύου όσον αφορά τον ενεργό μεταβολίτη M2, ως εκ τούτου, δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για το αγέννητο παιδί (βλ. παράγραφο 5.3). Το Cenrifki δεν συνίσταται κατά τη διάρκεια της κύησης, καθώς και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη.

Θηλασμός

Υπάρχουν ανεπαρκείς πληροφορίες σχετικά με την απέκκριση της τολεμπρουτινίμης ή των μεταβολιτών της στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος για τα θηλάζοντα νεογέννητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα αποφευχθεί/διακοπεί η θεραπεία, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Οι επιδράσεις του Cenrifki στη γονιμότητα στον άνθρωπο είναι άγνωστες. Μελέτες σε ζώα με την τολεμπρουτινίμη και τον μεταβολίτη της, το M2, δεν κατέδειξαν ανεπιθύμητες επιδράσεις στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Cenrifki δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι COVID-19 (25,5%) και λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού (16,9%) (βλ. παράγραφο 4.4). Η πιο συχνή σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η πνευμονία COVID-19 (1,1%).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με την τολεμπρουτινίμη από τις κλινικές δοκιμές παρουσιάζονται παρακάτω στον Πίνακα 2. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά κατηγορία/οργανικό σύστημα του MedDRA και συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 2: Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατηγορία/οργανικό σύστημα MedDRA	Πολύ συχνές	Συχνές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	COVID-19 ¹ Λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού ¹	Γρίπη Λοιμώξεις κατώτερης αναπνευστικής οδού και πνευμόνων ¹
Αγγειακές διαταραχές		Αυξημένη τάση εκχυμώσεων ² Πετέχειες Μώλωπας
Γαστρεντερικές διαταραχές		Κοιλιακό άλγος ¹
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού		Έντονη αιμορραγία κατά την έμμηνο ρύση ²
Διερευνήσεις		Αύξηση της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) ³

¹ Συμπεριλαμβάνει πολλαπλούς προτιμώμενους όρους.

² Συγκεντρωτικά δεδομένα από τις κλινικές μελέτες EFC16645 (HERCULES), EFC16033 (GEMINI I) και EFC16034 (GEMINI II)

³ Τιμή ALT μεγαλύτερη από 3 φορές το ULN.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Ηπατική βλάβη επαγόμενη από φάρμακο (DILI)

Στη βασική μελέτη EFC16645 (HERCULES), αυξήσεις της ALT μεγαλύτερες από 3 φορές το ανώτατο του φυσιολογικού εύρους (ULN) παρατηρήθηκαν στο 4,0% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με τολεμπρουτινίμη και στο 1,6% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Από τους

754 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τολεμπρουτινίμη, το 0,5% εμφάνισαν αυξήσεις της ALT μεγαλύτερες από 20 x ULN και το 0,3% εμφάνισαν αυξήσεις της ALT μεγαλύτερες από 3 x ULN με ταυτόχρονες αυξήσεις της χολερυθρίνης μεγαλύτερες από 2 x ULN. Σε όλες τις περιπτώσεις δεν υπήρχαν εναλλακτικές αιτίες DILI και όλες εμφανίστηκαν εντός τριών μηνών από την έναρξη της θεραπείας με τολεμπρουτινίμη. Στην πλειοψηφία των ασθενών, οι τιμές των ηπατικών ενζύμων αποκαταστάθηκαν μόνες τους χωρίς επακόλουθα μετά από οριστική διακοπή της τολεμπρουτινίμης. Ένας ασθενής εμφάνισε ηπατική ανεπάρκεια που έρχριζε μεταμόσχευσης ήπατος και στη συνέχεια κατέληξε λόγω επιπλοκής μετά τη μεταμόσχευση (βλ. παράγραφο 4.4).

Λοιμώξεις

Στη βασική μελέτη EFC16645 (HERCULES), το 54,4% των ασθενών που έλαβαν τολεμπρουτινίμη εμφάνισαν λοιμώξεις, με το 5,2% να αναφέρουν σοβαρές (Βαθμού 3 και άνω) λοιμώξεις σε σύγκριση με όσους έλαβαν εικονικό φάρμακο (2,9%). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες λοίμωξης περιλάμβαναν COVID-19 (25,5%) και λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού (16,9%). Η πλειοψηφία αυτών των ασθενών παρουσίασαν υποχώρηση των συμπτωμάτων χωρίς οριστική διακοπή της τολεμπρουτινίμης. Ωστόσο, παρουσιάστηκε ένα θανατηφόρο περιστατικό (βακτηριακής) πνευμονίας στο πλαίσιο καθυστερημένης φροντίδας σε έναν ασθενή με αναπηρία που έλαβε θεραπεία με τολεμπρουτινίμη σε 60 mg για 1,8 έτη (βλ. παράγραφο 4.4).

Πετέχειες, αυξημένη τάση για εκχυμώσεις, βαριά αιμορραγία κατά την έμμηνο ρύση, μώλωπες

Στη βασική μελέτη EFC16645 (HERCULES), το 2,7% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με τολεμπρουτινίμη εμφάνισαν πετέχειες, σε σύγκριση με το 0,3% όσων έλαβαν εικονικό φάρμακο, και το 3,9% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με τολεμπρουτινίμη εμφάνισαν μώλωπες, σε σύγκριση με το 1,1% όσων έλαβαν εικονικό φάρμακο. Στις κλινικές μελέτες EFC16645 (HERCULES), EFC16033 (GEMINI I) και EFC16034 (GEMINI II), το 1,5% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με τολεμπρουτινίμη εμφάνισαν αυξημένη τάση εκχυμώσεων, σε σύγκριση με το 0% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο και το 0,3% των ασθενών που έλαβαν τεριφλουνομίδη, και το 1,7% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με τολεμπρουτινίμη εμφάνισαν βαριά αιμορραγία κατά την έμμηνο ρύση, σε σύγκριση με το 0,3% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο και το 1% των ασθενών που έλαβαν τεριφλουνομίδη. Το 1% των ασθενών με βαριά αιμορραγία κατά την έμμηνο ρύση ανέπτυξαν επίσης ήπια έως μέτρια αναιμία. Καμία περίπτωση από τις πετέχειες, τις εκχυμώσεις, τη βαριά αιμορραγία κατά την έμμηνο ρύση και τους μώλωπες δεν συσχετίστηκε με θρομβοπενία στις κλινικές μελέτες. Οι περισσότερες περιπτώσεις ήταν ήπιες. Από τις μελέτες αποκλείστηκαν ασθενείς υπό αγωγή με αντιπηκτικά ή αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες, όσοι είχαν σημαντικό ιστορικό αιμορραγίας εντός 6 μηνών πριν από την προκαταρκτική αξιολόγηση, αιμορραγικές διαταραχές, γνωστή δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων, αριθμό αιμοπεταλίων κάτω των 150.000/mcL ή είχαν υποβληθεί σε μείζονα χειρουργική επέμβαση εντός 4 εβδομάδων πριν από την προκαταρκτική αξιολόγηση (βλ. παράγραφο 4.4).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Το Cenrifki χορηγούμενο κάθε μέρα σε δόση 240 mg για έως 14 ημέρες ήταν καλά ανεκτό σε υγιή ενήλικα άτομα. Τα σημεία και τα συμπτώματα της υπερδοσολογίας με τολεμπρουτινίμη δεν έχουν τεκμηριωθεί και δεν υπάρχει ειδική θεραπεία για την υπερδοσολογία. Οι ασθενείς με υπερδοσολογία θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά και να τους παρέχεται η ενδεδειγμένη υποστηρικτική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικά, εκλεκτικά ανοσοκατασταλτικά, κωδικός ATC: L04AA62

Μηχανισμός δράσης

Η τολεμπρουτινίμη είναι κυρίως αναστολέας της τυροσινικής κινάσης του Bruton (BTK). Παρόλο που ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο η τολεμπρουτινίμη ασκεί τη θεραπευτική δράση της στην ΠΣ δεν είναι πλήρως κατανοητός, υπάρχουν στοιχεία που υποστηρίζουν ότι αναστέλλει την ενεργοποίηση των Β κυττάρων, των μακροφάγων και της μικρογλοίας στην περιφέρεια και στο ΚΝΣ.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η διάμεση κατάληψη της BTK σε σταθερή κατάσταση στα μονοπύρηνια κύτταρα του περιφερικού αίματος διατηρήθηκε σε ποσοστό άνω του 90% για 24 ώρες σε υγιή άτομα που έλαβαν δόση τολεμπρουτινίμης 60 mg/ημέρα μαζί με ένα γεύμα.

Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

Η επίδραση της τολεμπρουτινίμης και του ενεργού μεταβολίτη M2 στο διάστημα QTc αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας ένα μοντέλο επίδρασης της συγκέντρωσης στο διάστημα QTc που δημιουργήθηκε με τα δεδομένα που ελήφθησαν κατά τη διάρκεια μιας μελέτης Φάσης 1 με υψηλής ποιότητας καταγραφή ΗΚΓ. Δεν υπήρξαν επιδράσεις στο διάστημα QTc ή σε άλλες παραμέτρους του ΗΚΓ με εφάπαξ δόσεις τολεμπρουτινίμης έως 300 mg.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα της τολεμπρουτινίμης στην ΔΠΣΚΠ αξιολογήθηκε σε ενήλικους ασθενείς σε μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, 2 σκελών, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, παράλληλων ομάδων, πολυκεντρική, βασική μελέτη καθοδηγούμενη από τα συμβάντα, την μελέτη EFC16645 (HERCULES), με μεταβλητή διάρκεια θεραπείας που κυμαινόταν από περίπου 24 έως 48 μήνες.

Συνολικά 1.131 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 2:1 σε λήψη τολεμπρουτινίμης σε δόση 60 mg (n=754) ή αντίστοιχου εικονικού φαρμάκου κάθε ημέρα (n=377). Όλοι οι ασθενείς (ηλικίας 18 έως και 60 ετών) είχαν προηγούμενη διάγνωση υποτροπιάζουσας διαλείπουσας σκλήρυνσης κατά πλάκας (ΥΔΣΚΠ), τρέχουσα διάγνωση ΔΠΣΚΠ, τεκμηριωμένα στοιχεία για εξέλιξη της αναπηρίας που παρατηρήθηκε κατά τους τελευταίους 12 μήνες πριν από την προκαταρκτική αξιολόγηση, αρχική βαθμολογία 3 έως 6,5 στη Διευρυμένη Κλίμακα Κατάστασης Αναπηρίας (EDSS) και απουσία κλινικών υποτροπών για τουλάχιστον 24 μήνες. Δεν έγινε αποκλεισμός βάσει της ενεργότητας στην MRI κατά την έναρξη της μελέτης. Αποκλείστηκαν οι ασθενείς με ALT, AST και ολική χολερυθρίνη μεγαλύτερη από 1,5 x ULN (εκτός εάν οφείλονταν σε σύνδρομο Gilbert ή διαταραχή μη σχετιζόμενη με το ήπαρ) ή ALP μεγαλύτερη από 2 x ULN. Νευρολογικές αξιολογήσεις πραγματοποιούνταν κάθε 12 εβδομάδες καθώς και σε περίπτωση πιθανολογούμενης υποτροπής. MRI εγκεφάλου πραγματοποιήθηκαν στην έναρξη της μελέτης, στους μήνες 6, 12, 18, 24, 36 και στη συνέχεια κάθε χρόνο έως το τέλος της μελέτης.

Τα αρχικά δημογραφικά στοιχεία και χαρακτηριστικά της νόσου ήταν εξισορροπημένα μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας. Στην έναρξη της μελέτης, η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 48,9 έτη και το 61,5% ήταν γυναίκες. Ο διάμεσος χρόνος από την εμφάνιση των συμπτωμάτων της ΥΔΣΚΠ ήταν 16,2 έτη και η μέση βαθμολογία στην EDSS ήταν 5,5. Κατά την έναρξη της μελέτης, το 12,7% των ασθενών είχαν μία ή περισσότερες βλάβες T1 που προσλαμβάνουν Gd.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν ο χρόνος έως την εμφάνιση επιβεβαιωμένης εξέλιξης της αναπηρίας (CDP) στους 6 μήνες. Ως εξέλιξη της αναπηρίας ορίστηκε η αύξηση κατά 1,0 μονάδα και άνω από την αρχική βαθμολογία EDSS όταν η αρχική βαθμολογία EDSS ήταν 5,0 ή μικρότερη, ή κατά 0,5 μονάδες και άνω όταν η αρχική βαθμολογία EDSS ήταν μεγαλύτερη από 5,0. Η εξέλιξη της αναπηρίας θεωρείτο επιβεβαιωμένη όταν η αύξηση στη βαθμολογία EDSS διαπιστωνόταν σε μια τακτική προγραμματισμένη επίσκεψη τουλάχιστον 6 μήνες μετά την αρχική καταγραφή νευρολογικής επιδείνωσης, επί απουσίας υποτροπών τις τελευταίες 90 ημέρες πριν από τις αξιολογήσεις της EDSS κατά την έναρξη και κατά την επιβεβαίωση της αναπηρίας. Στα επιπλέον μέτρα έκβασης περιλαμβάνονταν οι νέες ή διευρυνόμενες υπέρπυκνες T2 βλάβες, η καθυστέρηση στην εξέλιξη της αναπηρίας με επιβεβαίωση στους 3 μήνες, η βελτίωση της αναπηρίας με επιβεβαίωση (CDI) στους 6 μήνες και η αύξηση κατά 20% στη δοκιμασία χρονομετρημένης βάδισης σε απόσταση 25 ποδών (T25-FW) και στη δοκιμασία 9-hole peg test (9-HPT) με επιβεβαίωση για τουλάχιστον 3 μήνες.

Με βάση ανάλυση του τύπου «χρόνος έως το συμβάν», ο κίνδυνος CDP στους 6 μήνες μειώθηκε σημαντικά κατά 31% στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τολεμπρουτινίμη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (βλ. Εικόνα 1). Επίσης, η τολεμπρουτινίμη μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο CDP στους 3 μήνες κατά 24%. Η ανάλυση με MRI έδειξε ότι οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τολεμπρουτινίμη εμφάνισαν σημαντική μείωση κατά 38% στον προσαρμοσμένο μέσο αριθμό νέων και/ή διευρυνόμενων υπέρπυκνων T2 βλαβών ανά έτος σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Συνολικά, τα αποτελέσματα του δευτερεύοντος καταληκτικού σημείου «χρόνος έως την έναρξη διατηρούμενης αύξησης κατά 20% στις δοκιμασίες 9-HPT» δεν έφθασαν σε στατιστική σημαντικότητα. Ο «χρόνος έως την έναρξη διατηρούμενης αύξησης κατά 20% στο T25-FW για τουλάχιστον 3 μήνες» και η «CDI στους 6 μήνες», δεν πέτυχαν επίσημη στατιστική σημαντικότητα με βάση μια προκαθορισμένη σειρά ιεραρχικών στατιστικών ελέγχων.

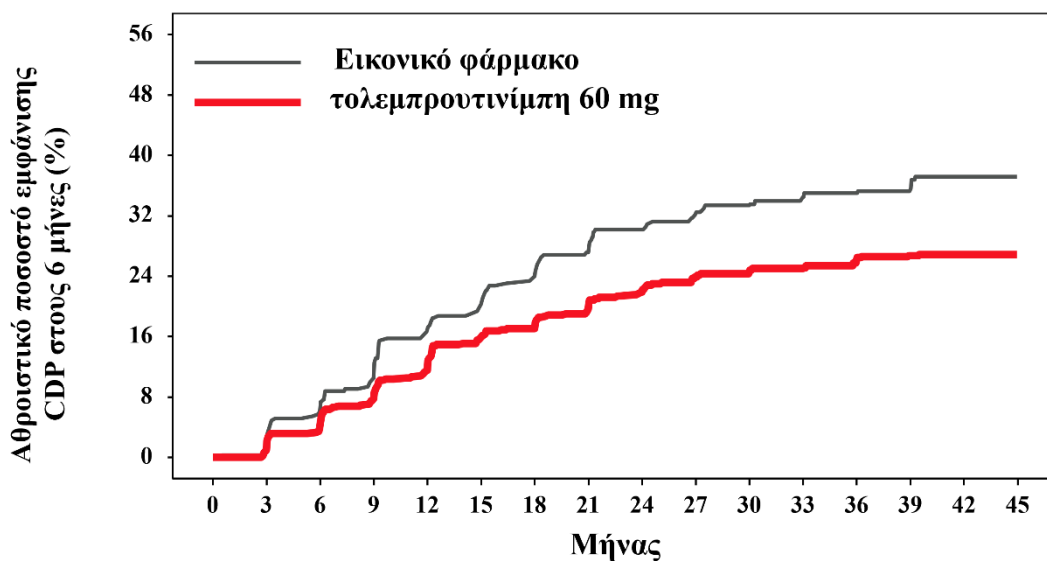
Πιο αναλυτικά αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα παρουσιάζονται στον Πίνακα 3 και οι καμπύλες Kaplan-Meier για την CDP στους 6 μήνες παρέχονται στην Εικόνα 1.

Πίνακας 3 - Κλινικά καταληκτικά σημεία και καταληκτικά σημεία MRI σε ενήλικους ασθενείς με ΔΠΣΚΠ στη Μελέτη EFC16645 (HERCULES)

	Τολεμπρουτινίμη 60 mg ημερησίως N = 754	Εικονικό φάρμακο N = 377
Κλινικές εκβάσεις		
CDP στους 6 μήνες, Ποσοστό ασθενών	22,6%	30,7%
Αναλογία κινδύνου (95% CI)	0,69 (0,55, 0,88)*	
CDP στους 3 μήνες, Ποσοστό ασθενών	27,6%	34,2%
Αναλογία κινδύνου (95% CI)	0,76 (0,61, 0,94)*	
Διατηρούμενη αύξηση κατά 20% στη δοκιμασία 9-HPT για τουλάχιστον 3 μήνες, Ποσοστό ασθενών	19,0%	19,6%
Αναλογία κινδύνου (95% CI)	0,97 (0,74, 1,29)	
Διατηρούμενη αύξηση κατά 20% στη δοκιμασία T25-FW για τουλάχιστον 3 μήνες, Ποσοστό ασθενών	41,1%	49,6%
Αναλογία κινδύνου (95% CI)	0,77 (0,64, 0,92)	
CDI στους 6 μήνες, Ποσοστό ασθενών	8,6%	4,5%
Αναλογία κινδύνου (95% CI)	1,88 (1,10, 3,21)	
Καταληκτικό σημείο MRI		
Νέες και/ή διευρυνόμενες υπέρπυκνες T2 βλάβες ανά έτος	1,8	2,9
Σχετικός κίνδυνος (95% CI)	0,62 (0,43, 0,90)*	

* Με έλεγχο πολλαπλότητας, στατιστικά σημαντικό

Εικόνα 1: Μελέτη EFC16645 (HERCULES) - Διάγραμμα Kaplan-Meier του αθροιστικού ποσοστού επίπτωσης της εμφάνισης CDP στους 6 μήνες - πληθυσμός ITT



Αριθμός σε κίνδυνο

Εικονικό φάρμακο (N=377)	377	367	341	311	280	261	246	218	201	181	156	129	84	59	22	4
τολεμπρουτινίμη (N=754)	754	726	696	646	604	561	535	486	455	418	349	278	203	141	67	16

Η τολεμπρουτινίμη επέδειξε συνολικό όφελος ως προς τον χρόνο εμφάνισης CDP στους 6 μήνες σε ασθενείς με ή χωρίς βλάβες T1 που προσλαμβάνουν Gd στην έναρξη της μελέτης, παρά τις αριθμητικές διαφορές στο μέγεθος των θεραπευτικών επιδράσεων που επιτεύχθηκαν. Η θεραπευτική επίδραση της τολεμπρουτινίμης στον χρόνο εμφάνισης CDP στους 6 μήνες στην υποομάδα των ασθενών με βλάβες T1 που προσλαμβάνουν Gd στην έναρξη της μελέτης (δηλαδή ενεργή ΔΠΣΚΠ) (N=142) (μείωση κινδύνου 65%, HR 0,35 [95% CI 0,18, 0,66]) ήταν αριθμητικά μεγαλύτερη σε σύγκριση με εκείνη στην υποομάδα ασθενών χωρίς βλάβες T1 που προσλαμβάνουν Gd στην έναρξη της μελέτης (δηλαδή μη ενεργή ΔΠΣΚΠ) (N=989) (μείωση κινδύνου 22%, HR 0,78 [95% CI 0,60, 1,01]).

Οι EFC16033 (GEMINI I) και EFC16034 (GEMINI II) ήταν τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, με διπλό εικονικό φάρμακο, ελεγχόμενες με δραστικό παράγοντα μελέτες με τριφλουνομίδη σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα σκλήρυνση κατά πλάκας (ΥΣΚΠ). Περίπου το 99% των ασθενών που συμμετείχαν διαγνώθηκε με ΥΔΠΣ και περίπου το 1% με ΔΠΣΚΠ. Αμφότερες οι μελέτες δεν πέτυχαν τον κύριο στόχο τους, που ήταν να καταδείξουν σημαντική βελτίωση στα ετησιοποιημένα ποσοστά υποτροπών (ARR) σε σύγκριση με την τριφλουνομίδη. Μια προκαθορισμένη ανάλυση των συγκεντρωτικών δεδομένων και από τις δύο μελέτες έδειξε 29% μείωση του σχετικού κινδύνου στην Επιβεβαιωμένη Επιδείνωση της Αναπηρίας (CDW) στους 6 μήνες για την τολεμπρουτινίμη σε σύγκριση με την τριφλουνομίδη (HR 0,71 [95% ΔΕ 0,53, 0,95]), με το 77,9% των συμβάντων CDW των 6 μηνών να αντιπροσωπεύουν εξέλιξη ανεξάρτητη από τη δραστηριότητα υποτροπών (PIRA) που ορίζεται από την απουσία επικυρωμένων υποτροπών εντός 90 ημερών πριν ή μετά την έναρξη της επιδείνωσης της αναπηρίας.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με την τολεμπρουτινίμη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για τη θεραπεία της σκλήρυνσης κατά πλάκας (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική της τολεμπρουτινίμης μελετήθηκε σε υγιή άτομα και σε ασθενείς με ΣΚΠ. Οι τιμές της μέσης μέγιστης συγκέντρωσης της τολεμπρουτινίμης στο πλάσμα (C_{max}) και της AUC παρουσίασαν αύξηση μεγαλύτερη από ανάλογη της δόσης με δόσεις μεταξύ 5 και 60 mg, αλλά αύξηση κοντά σε ανάλογη της δόσης με δόσεις μεταξύ 60 και 300 mg. Στη συνιστώμενη δόση των 60 mg την ημέρα μαζί με ένα γεύμα, η μέση συγκέντρωση σε σταθερή κατάσταση (% συντελεστή διακύμανσης [CV]) και η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (C_{max}) για την τολεμπρουτινίμη ήταν 29,6 (60%) ng•h/mL και 9,94 (62%) ng/mL, αντίστοιχα, και για τον μεταβολίτη M2 ήταν 84,6 (62%) ng•h/mL και 27,5 (59%) ng/mL, αντίστοιχα. Ο μεταβολίτης M2 κυκλοφορεί με έκθεση που είναι 2,4 έως 6,5 φορές υψηλότερη από εκείνη της μητρικής ουσίας και εμφανίζει παρόμοια ισχύ ομοιοπολικής σύνδεσης σε νανομοριακό επίπεδο στην BTK με την τολεμπρουτινίμη.

Απορρόφηση

Η απόλυτη από στόματος βιοδιαθεσιμότητα της τολεμπρουτινίμης μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης 60 mg μαζί με ένα γεύμα ήταν 10,3% και αυξημένη κατά 2 φορές σε σύγκριση με την κατάσταση νηστείας. Η χορήγηση εφάπαξ δόσης 60 mg από στόματος υπό κατάσταση σίτισης οδήγησε σε αύξηση της έκθεσης στην τολεμπρουτινίμη κατά 1,77 φορές χωρίς αύξηση της έκθεσης στον μεταβολίτη M2. Ο διάμεσος χρόνος έως την επίτευξη της C_{max} της τολεμπρουτινίμης και του M2 ήταν περίπου 1,3 ώρες σε όλους τους πληθυσμούς που μελετήθηκαν.

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής της τολεμπρουτινίμης σε σταθερή κατάσταση ήταν περίπου 255 L. Το μη συνδεδεμένο κλάσμα της τολεμπρουτινίμης και του M2 *in vitro* κυμαινόταν από 11,1 έως 12,5 % και από 8,65 έως 38%, αντίστοιχα. Σε υγιή άτομα, η τολεμπρουτινίμη και ο μεταβολίτης M2 εμφανίζονται στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY), με μέση αναλογία ENY προς πλάσμα έως 1,16 και 0,45, αντίστοιχα.

Μεταβολισμός

Η τολεμπρουτινίμη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP2C8 και σε μικρότερο βαθμό από το CYP3A4. Ο μεταβολίτης M2 σχηματίζεται από την τολεμπρουτινίμη αποκλειστικά μέσω του CYP2C8 και μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A4/5 και, σε μικρότερο βαθμό, από το CYP2D6. Ο M2 κυκλοφορεί με έκθεση 2,4 έως 6,5 φορές υψηλότερη από εκείνη της μητρικής ουσίας και εμφανίζει παρόμοια ισχύ ομοιοπολικής σύνδεσης σε νανομοριακό επίπεδο στην BTK με την τολεμπρουτινίμη.

Αποβολή

Μετά από εφάπαξ δόσεις έως 300 mg και επαναλαμβανόμενες δόσεις έως 240 mg, οι τελικοί χρόνοι ημίσειας ζωής για την τολεμπρουτινίμη και τον M2 ήταν παρόμοιοι (4,4 έως 7,8 ώρες), δεν παρουσίαζαν διακύμανση ανάλογα με τη δόση μετά από εφάπαξ και επαναλαμβανόμενη χορήγηση μία φορά ημερησίως, και δεν υπήρχε μετρήσιμη συσσώρευση μετά την επαναλαμβανόμενη χορήγηση.

Απέκκριση

Μετά από εφάπαξ χορήγηση ραδιοσημασμένης δόσης τολεμπρουτινίμης 60 mg σε υγιή άτομα, πάνω από 90% της δόσης ανακτήθηκε εντός 216 ωρών, ενώ το μεγαλύτερο ποσοστό (85%) της ραδιενέργειας ανακτήθηκε εντός 72 ωρών. Το 78% της δόσης ανακτήθηκε στα κόπρανα και το 14% της δόσης ανακτήθηκε στα ούρα. Το αμετάβλητο τολεμπρουτινίμης αντιπροσώπευε το 3,8% της ραδιοσημασμένης δόσης που απεκκρίθηκε στα κόπρανα και μηδενικό ποσοστό στα ούρα.

Χαρακτηριστικά σε ειδικές ομάδες ασθενών

Φύλο, σωματικό βάρος, φυλή και ηλικιωμένοι

Με βάση περιγραφικά στατιστικά στοιχεία για τις παρατηρούμενες φαρμακοκινητικές συγκεντρώσεις σε ασθενείς, το φύλο, η ηλικία (στο εύρος 18 έως 76 ετών), το σωματικό βάρος (στο εύρος 37 έως 143 kg) και η φυλή δεν είχαν ουσιαστική επίδραση στη φαρμακοκινητική της τολεμπρουτινίμης.

Νεφρική δυσλειτουργία

Μετά από εφάπαξ χορήγηση δόσης τολεμπρουτινίμης 60 mg από στόματος υπό συνθήκες σίτισης σε άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (GFR μικρότερος από 30 mL/min) που δεν έχριζαν αιμοκάθαρσης, η C_{max} και η AUC της ολικής και της μη συζευγμένης τολεμπρουτινίμης στους συμμετέχοντες ήταν ελαφρώς υψηλότερες ($\leq 1,6$ φορές) σε σύγκριση με τα άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Οι C_{max} του ολικού και μη συζευγμένου M2 ήταν παρόμοιες, ενώ οι AUC ήταν ελαφρώς υψηλότερες ($\leq 1,2$ φορές). Υπάρχουν πολύ περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Η τολεμπρουτινίμη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς που χρήζουν αιμοκάθαρσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Μετά από εφάπαξ χορήγηση δόσης τολεμπρουτινίμης 60 mg από στόματος υπό συνθήκες σίτισης σε άτομα με ήπια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας, η AUC της ολικής και της μη συζευγμένης τολεμπρουτινίμης και η AUC του M2 ήταν παρόμοιες (ανάμεσα σε 0,87 φορές και 1,26 φορές). Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες μελέτες για να εξεταστούν οι επιδράσεις της μέτριας ή σοβαρής έκπτωσης της ηπατικής λειτουργίας στη φαρμακοκινητική της τολεμπρουτινίμης. Η τολεμπρουτινίμη αντενδείκνυται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας και σε ασθενείς με αρχική ALT ή AST ορού μεγαλύτερη από 1,5 x ULN, αλκαλική φωσφατάση ορού μεγαλύτερη από 2 x ULN (εκτός εάν εξηγείται από την παρουσία σταθερής χρόνιας ηπατικής διαταραχής) ή ολική χολερυθρίνη ορού μεγαλύτερη από 1,5 x ULN (εκτός εάν οφείλεται σε σύνδρομο Gilbert ή διαταραχή που δεν σχετίζεται με το ήπαρ) (βλ. παραγράφους 4.2, 4.3 και 4.4).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων

Σε αρουραίους, δοσοπεριοριστική τοξικότητα παρατηρήθηκε στην 6μηνη μελέτη τοξικότητας της από στόματος χορηγούμενης τολεμπρουτινίμης, η οποία περιλάμβανε επιδράσεις στο ανοσοποιητικό σύστημα (μειωμένη ανταπόκριση σε αντιγόνα και αυξημένη ευαισθησία σε παράσιτα του ορθού), αιμορραγία σε διάφορους ιστούς και όργανα (συμπεριλαμβανομένης της ενδοφθάλμιας αιμορραγίας) και δερματικές βλάβες. Τα μικροσκοπικά ευρήματα στο πάγκρεας (ίνωση, χρόνια φλεγμονή και αιμορραγίες) συσχετίστηκαν με παγκρεατική τοξικότητα των αναστολέων της BTK που είναι ειδική για το είδος του αρουραίου. Γενικά, παρατηρήθηκαν τοξικότητες με τη χαμηλότερη χορηγηθείσα δόση που αντιστοιχεί σε 23 και 29 φορές την AUC σε σταθερή κατάσταση με τη μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο (MRHD), σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους.

Σε μια ειδική 6μηνη μελέτη της τοξικότητας με από στόματος χορήγηση του μεταβολίτη M2 σε αρουραίους, παρατηρήθηκαν τοξικότητες παρόμοιες με εκείνες της τολεμπρουτινίμης με τη χαμηλότερη χορηγηθείσα δόση, που αντιστοιχούν σε 6 και 12 φορές την AUC του M2 σε σταθερή κατάσταση με την MRHD της τολεμπρουτινίμης σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους.

Στη 2ετή μελέτη καρκινογένεσης της τολεμπρουτινίμης σε αρουραίους, παρατηρήθηκαν αιμορραγίες, δερματικές βλάβες, επιδράσεις στο ανοσοποιητικό σύστημα και παγκρεατικά ευρήματα με τη χαμηλότερη χορηγηθείσα δόση που αντιστοιχεί σε 1,2 και 4,4 φορές την AUC σε σταθερή κατάσταση με την MRHD, σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους. Αυξημένη θνησιμότητα παρατηρήθηκε σε αρσενικούς αρουραίους σε τιμές έκθεσης 10 φορές την AUC σε σταθερή κατάσταση με την MRHD, κυρίως λόγω πρόωρης ευθανασίας εξαιτίας σοβαρών ενδοφθάλμιων αιμορραγιών. Συνολικά, αυτά τα ευρήματα δείχνουν ότι η παρατεταμένη θεραπεία με τολεμπρουτινίμη φαίνεται να μειώνει το περιθώριο έκθεσης αναφορικά με την τοξικότητα στο κλινικά σχετικό επίπεδο ανησυχίας.

Στην 9μηνη μελέτη της τοξικότητας της τολεμπρουτινίμης σε σκύλους, παρατηρήθηκε μη δυσμενής αύξηση της αιμορραγικής προδιάθεσης σε πολλαπλά όργανα σε τιμές έκθεσης 15 φορές και άνω της AUC σε σταθερή κατάσταση με την MRHD.

Ενδεχόμενη γονοτοξική και καρκινογόνος δράση

Δεν παρατηρήθηκε ενδεχόμενη γονοτοξική ή καρκινογόνος δράση για την τολεμπρουτινίμη ή τον μεταβολίτη M2 με βάση τις συμβατικές μελέτες *in vitro* και *in vivo*.

Αναπαραγωγική τοξικότητα

Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις της τολεμπρουτινίμης στην αναπαραγωγή, στην εμβρυϊκή ανάπτυξη και στην προγεννητική/μεταγεννητική ανάπτυξη σε αρουραίους και κουνέλια σε τιμές έκθεσης αρκετά υψηλότερες από την ανθρώπινη έκθεση (> 100 φορές την AUC σε σταθερή κατάσταση με την MRHD).

Ωστόσο, παρατηρήθηκε δόσοεξαρτώμενη ατελής οστεοποίηση του υοειδούς σε κλινικά σχετική έκθεση του μεταβολίτη M2 στη μελέτη εμβρυϊκής ανάπτυξης της τολεμπρουτινίμης σε κουνέλια (< 1,3-φορές το AUC σταθερής κατάστασης του M2 στη MRHD της τολεμπρουτινίμης). Η σχετικότητα για τον άνθρωπο είναι άγνωστη.

Δεν παρατηρήθηκαν βιολογικά σημαντικές επιδράσεις του μεταβολίτη M2 μετά από άμεση από στόματος χορήγηση σε μελέτες γονιμότητας ή προγεννητικής και μεταγεννητικής ανάπτυξης σε αρουραίους σε κλινικά σημαντικές εκθέσεις.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας του δισκίου

Μονοϋδρική λακτόζη
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Υπρομελλόζη
Κροσποβιδόνη τύπου A
Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη του δισκίου

Υπρομελλόζη
Διοξείδιο του τιτανίου
Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)
Ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172)
Μακρογόλη - πολυαιθυλενογλυκόλη (400)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες πολυαμιδίου/αλουμινίου/πολύ(βινυλοχλωριδίου) - αλουμινίου τοποθετημένες σε θήκες αναδιπλούμενης καρτέλας (7 ή 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία) και συσκευασμένες σε κουτιά που περιέχουν 7, 28 και 98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250, Gentilly
Γαλλία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν από την κυκλοφορία του Cenrifki σε κάθε Κράτος-Μέλος, ο Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρέπει να συμφωνήσει με την Εθνική Αρχή για το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού προγράμματος, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, των τρόπων διανομής και οποιωνδήποτε άλλων πτυχών του προγράμματος.

Το εκπαιδευτικό πρόγραμμα στοχεύει στην ελαχιστοποίηση του κινδύνου ηπατικής βλάβης επαγόμενης από φάρμακο (DILI).

Ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει ότι, σε κάθε Κράτος-Μέλος στο οποίο κυκλοφορεί το Cenrifki, όλοι οι επαγγελματίες υγείας και οι ασθενείς που αναμένεται να συνταγογραφήσουν, να διαθέσουν ή να χρησιμοποιήσουν το Cenrifki, έχουν πρόσβαση/θα λάβουν το ακόλουθο εκπαιδευτικό πακέτο:

- Εκπαιδευτικά υλικά για επαγγελματίες υγείας (ΕΥ)
- Εκπαιδευτικό υλικά για ασθενείς

1. Εκπαιδευτικά υλικά ΕΥ:

- Περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ).
- Οδηγός συνταγογραφούντος ιατρού.

1.1. Οδηγός συνταγογραφούντος ιατρού:

Ο Οδηγός συνταγογραφούντος ιατρού περιλαμβάνει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:

- Κατάλογος αντενδείξεων.
- Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με τον κίνδυνο DILI, καθώς και την παρακολούθηση και αντιμετώπισή της
 - Γενικές πληροφορίες:
 - ο Κλινικά σημαντική DILI έχει αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές Φάσης 3 της τολεμπρουτινίμης, συμπεριλαμβανομένου ενός ασθενούς ο οποίος εμφάνισε ηπατική ανεπάρκεια που οδήγησε σε μεταμόσχευση και στη συνέχεια στον θάνατο λόγω επιπλοκής μετά τη μεταμόσχευση.
 - ο Επίπτωση περιπτώσεων αυξημένης τρανσαμινάσης της αλανίνης (ALT) στον ορό σε κλινικές δοκιμές, σύμφωνα με τις πληροφορίες της ΠΧΠ.
 - ο Όλες οι περιπτώσεις αύξησης των ALT > 20 φορές από το ανώτατο όριο του φυσιολογικού εύρους (ULN) ή αύξησης της ALT > 3 x ULN με ταυτόχρονη αύξηση της χολερυθρίνης > 2 x ULN εμφανίστηκαν εντός 12 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας με τολεμπρουτινίμη.
 - ο Αιτιολόγηση για την εβδομαδιαία παρακολούθηση κατά τη διάρκεια των πρώτων 12 εβδομάδων.
 - Έναρξη της θεραπείας:
 - ο Μέτρηση των επιπέδων των τρανσαμινασών και της ολικής χολερυθρίνης ορού πριν από την έναρξη της θεραπείας, στη συνέχεια κάθε εβδομάδα κατά τις πρώτες 12 εβδομάδες, κάθε μήνα στους μήνες 4 έως 12 και ακολούθως κάθε 6 μήνες μεταξύ των μηνών 12 και 24, της θεραπείας με τολεμπρουτινίμη:
 - ~ Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο πρόσθετης παρακολούθησης όταν η τολεμπρουτινίμη χορηγείται μαζί με άλλα δυνητικά ηπατοτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα.
 - Κατά τη διάρκεια της θεραπείας:
 - ο Πρέπει να τηρούνται οι συνιστώμενες ενέργειες (συμπεριλαμβανομένων των τροποποιήσεων της θεραπείας) για την αντιμετώπιση των αυξημένων τρανσαμινασών και των συμπτωμάτων που υποδηλώνουν έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας.
 - ο Αποφύγετε τη χρήση φυτικών ή διατροφικών συμπληρωμάτων με πιθανή ηπατοτοξικότητα.
- Σημαντικές πληροφορίες προς κοινοποίηση στον ασθενή:
 - Παροχή του Οδηγού Ασθενούς στον ασθενή και ενημέρωση του ασθενούς ότι στη συσκευασία περιλαμβάνεται μια Κάρτα Ασθενούς και ότι ο ασθενής πρέπει να έχει πάντα μαζί του αυτήν την κάρτα κατά τη διάρκεια της θεραπείας.
 - Εκπαίδευση του ασθενούς σχετικά με τη σημασία της διεξαγωγής εξετάσεων για τις τρανσαμινάσες και την ολική χολερυθρίνη ορού πριν από την έναρξη της θεραπείας, στη συνέχεια κάθε εβδομάδα κατά τις πρώτες 12 εβδομάδες, κάθε μήνα στους μήνες 4 έως 12 και ακολούθως κάθε 6 μήνες μεταξύ των μηνών 12 και 24, της θεραπείας με τολεμπρουτινίμη.
 - Εκπαίδευση του ασθενούς σχετικά με τα σημεία και τα συμπτώματα της DILI.
 - Εκπαίδευση του ασθενούς σχετικά με τη σημασία της ενημέρωσης του συνταγογραφούντος ιατρού σε περίπτωση αύξησης των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων.
 - Εκπαίδευση του ασθενούς σχετικά με τη σημασία της ενημέρωσης του συνταγογραφούντος ιατρού σε περίπτωση εμφάνισης σημείων DILI.

- Εκπαίδευση του ασθενούς σχετικά με την άμεση ενημέρωση του συνταγογραφούντος ιατρού σε περίπτωση παράλειψης της εξέτασης της ηπατικής λειτουργίας.
- Εκπαίδευση του ασθενούς σχετικά με την αποφυγή χρήσης φυτικών ή διατροφικών συμπληρωμάτων με πιθανή ηπατοτοξικότητα.

2. Εκπαιδευτικά υλικά ασθενούς

- Φύλλο οδηγιών χρήσης
- Οδηγός Ασθενούς
- Κάρτα Ασθενούς

2.1. Οδηγός Ασθενούς:

Ο Οδηγός Ασθενούς περιλαμβάνει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:

- Σύσταση για την ανάγνωση του Φύλλου Οδηγιών Χρήσης και του Οδηγού Ασθενούς πριν από την έναρξη της θεραπείας.
- Περιγραφή του κινδύνου DILI.
- Περιγραφή των σημείων και των συμπτωμάτων της DILI.
- Περιγραφή της ιδανικής σειράς ενεργειών σε περίπτωση εμφάνισης σημείων και συμπτωμάτων DILI.
- Σημασία και ανάγκη για διεξαγωγή εξετάσεων για τις τρανσαμινάσες και την ολική χολερυθρίνη ορού πριν από την έναρξη της θεραπείας, στη συνέχεια κάθε εβδομάδα κατά τις πρώτες 12 εβδομάδες, κάθε μήνα στους μήνες 4 έως 12 και ακολούθως κάθε 6 μήνες μεταξύ των μηνών 12 και 24, της θεραπείας με τολεμπρουτινίμη.
- Άμεση ενημέρωση του συνταγογραφούντος ιατρού σε περίπτωση παράλειψης της εξέτασης της ηπατικής λειτουργίας.

2.2. Κάρτα Ασθενούς:

Η Κάρτα Ασθενούς (περιλαμβάνεται σε κάθε συσκευασία, μαζί με το Φύλλο Οδηγιών Χρήσης) είναι εναρμονισμένη με την επισήμανση του προϊόντος και περιλαμβάνει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:

- Υπενθυμίστε στον ασθενή ότι η τολεμπρουτινίμη μπορεί να προκαλέσει σοβαρά ηπατικά προβλήματα και απαιτεί αυστηρή τήρηση της τακτικής παρακολούθησης της ηπατικής λειτουργίας.
- Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν κόπωση, ναυτία, εμετό, πόνο στην κοιλιακή χώρα, πυρετό, εξάνθημα ή φαγούρα στο δέρμα σας, απώλεια της όρεξης ή του ενδιαφέροντος για φαγητό, σκουρόχρωμα ούρα ή κιτρίνισμα του δέρματος ή των ματιών.
- Ζητήστε άμεσα ιατρική φροντίδα ή συμβουλή εάν εμφανιστούν συμπτώματα ηπατικών προβλημάτων.
- Συμπεριλάβετε τα στοιχεία επικοινωνίας του συνταγογραφούντος ιατρού.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Cenrifki 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
τολεμπρουτινίμη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 60 mg τολεμπρουτινίμης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης λακτόζη.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

7 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Γαλλία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/25/2011/001 (7 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/25/2011/002 (28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/25/2011/003 (98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Cenrifki 60 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΑΝΑΔΙΠΛΟΥΜΕΝΗ ΚΑΡΤΕΛΑ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Cenrifki 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
τολεμπρουτινίμη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 60 mg τολεμπρουτινίμης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Επίσης περιέχει: λακτόζη.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

7 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

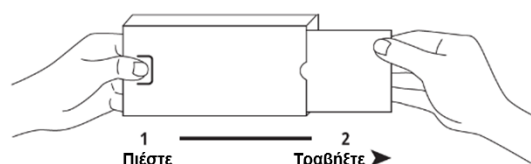
Από στόματος χρήση

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Οδηγίες ανοίγματος:

Πιέστε προς τα κάτω στο 1 και ταυτόχρονα τραβήξτε στο 2.

Πατήστε και κρατήστε εδώ
Τραβήξτε έξω την καρτέλα κυψέλης



6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Γαλλία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/25/2011/001 (7 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/25/2011/002 (28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/25/2011/003 (98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Cenrifki 60 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER)

ΚΑΡΤΕΛΑ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Centrifki 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
τολεμπρουτινίμπη

Από στόματος χρήση

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Sanofi Winthrop Industrie

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Ημερολογιακές ημέρες

Δευτέρα

Τρίτη

Τετάρτη

Πέμπτη

Παρασκευή

Σάββατο

Κυριακή

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΦΥΛΛΟ ΑΛΟΥΜΙΝΙΟΥ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Centrifki 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
τολεμπρουτινίμπη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Sanofi Winthrop Industrie

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Κάρτα Ασθενούς

Μπροστινή όψη της κάρτας

Κάρτα Ασθενούς - Cenrifki (τολεμπρουτινίμη)

Αυτή η κάρτα περιέχει σημαντικές πληροφορίες σχετικά με την τολεμπρουτινίμη. **Κρατήστε τη πάντα μαζί σας.**

Διαβάστε προσεκτικά το φύλλο οδηγιών και τον οδηγό ασθενούς πριν από τη χρήση.

Αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει σοβαρά ηπατικά προβλήματα. Ο ιατρός σας πρέπει να ελέγξει ότι το ήπαρ σας λειτουργεί καλά. Πρέπει να πραγματοποιήσετε τις ακόλουθες εξετάσεις αίματος:

- Πριν από την έναρξη της θεραπείας
- Μία φορά κάθε 7 ημέρες για τις πρώτες 12 εβδομάδες,
- Κάθε μήνα στους μήνες 4 έως 12,
- Κάθε 6 μήνες μεταξύ των μηνών 12 και 24.

Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες ασφάλειας.

Πίσω όψη της κάρτας

Σημεία και συμπτώματα ηπατικών προβλημάτων:

Ενημερώστε αμέσως τον ιατρό σας εάν έχετε συμπτώματα όπως κόπωση, ναυτία, εμετό, πόνο στην κοιλιακή χώρα, πυρετό, εξάνθημα ή φαγούρα στο δέρμα σας, απώλεια της όρεξης ή του ενδιαφέροντος για φαγητό, σκουρόχρωμα ούρα ή κιτρίνισμα του δέρματος ή των ματιών.

Άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των συμπληρωμάτων:

Ενημερώστε τον ιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, ιδίως αυτά που μπορεί να επηρεάσουν το ήπαρ σας, συμπεριλαμβανομένων των φυτικών και των διατροφικών συμπληρωμάτων. Εάν δεν είστε σίγουροι, απευθυνθείτε στον ιατρό σας.

Όνοματεπώνυμο συνταγογραφούντος ιατρού:.....

Αριθμός τηλεφώνου συνταγογραφούντος ιατρού:

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Cenrifki 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία τολεμπρουτινίμη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Cenrifki και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Cenrifki
3. Πώς να πάρετε το Cenrifki
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Cenrifki
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Cenrifki και ποια είναι η χρήση του

Το Cenrifki περιέχει τη δραστική ουσία τολεμπρουτινίμη. Είναι ένας αναστολέας πρωτεϊνικής κινάσης, ένας τύπος ουσίας που ρυθμίζει το ανοσοποιητικό σύστημα.

Το Cenrifki χρησιμοποιείται σε ενήλικες για την αντιμετώπιση της δευτεροπαθώς προϊούσας σκλήρυνσης κατά πλάκας (ΔΠΣΚΠ), οι οποίοι δεν έχουν παρουσιάσει υποτροπές τα τελευταία 2 χρόνια.

Η σκλήρυνση κατά πλάκας (ΣΚΠ) προσβάλλει το κεντρικό νευρικό σύστημα, ιδίως τα νεύρα στον εγκέφαλο και τον νωτιαίο μυελό. Στην ΣΚΠ, το ανοσοποιητικό σύστημα (το σύστημα άμυνας του οργανισμού) λειτουργεί λανθασμένα και επιτίθεται στην προστατευτική στοιβάδα (που ονομάζεται έλυτρο μυελίνης) γύρω από τα νευρικά κύτταρα προκαλώντας φλεγμονή που εμποδίζει τη σωστή λειτουργία των νεύρων. Η δευτεροπαθώς προϊούσα σκλήρυνση κατά πλάκας (ΔΠΣΚΠ) περιγράφεται ως ένα στάδιο της νόσου που ακολουθεί μετά από μια αρχική περίοδο υποτροπιάζουσας ΣΚΠ (ΥΣΚΠ) και χαρακτηρίζεται από σταδιακή, σταθερή επιδείνωση της νευρολογικής λειτουργίας και αύξηση της αναπηρίας.

Παρόλο που ο τρόπος δράσης της δραστικής ουσίας στο Cenrifki, της τολεμπρουτινίμης, δεν είναι ξεκάθαρα κατανοητός, πιστεύεται ότι στοχεύει συγκεκριμένα ανοσοκύτταρα στο κεντρικό νευρικό σύστημα που είναι γνωστά ως Β κύτταρα και μικρογλοία. Αυτό θεωρείται ότι μειώνει την ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος και αποτρέπει τη φλεγμονή που προκαλείται από την ΣΚΠ, γεγονός που επιβραδύνει την εξέλιξη της νόσου.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Cenrifki

Μην πάρετε το Cenrifki:

- σε περίπτωση αλλεργίας στην τολεμπρουτινίμη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση που έχετε μέτρια έως σοβαρά ηπατικά προβλήματα.
- εάν έχετε σοβαρή εξασθένηση του ανοσοποιητικού συστήματος (π.χ., εάν έχετε σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (AIDS), νόσο του μυελού των οστών ή σοβαρές λοιμώξεις που δεν είναι υπό έλεγχο).

Εάν έχετε αμφιβολίες, απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Cenrifki:

- αν πάσχετε από ηπατική νόσο
- εάν παίρνετε ή σκοπεύετε να πάρετε άλλα φάρμακα που μπορεί να επηρεάσουν το ήπαρ σας, ειδικά τις πρώτες 12 εβδομάδες της θεραπείας με Cenrifki. Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να εξετάσει εναλλακτικές επιλογές για αυτά τα φάρμακα.
- εάν χρησιμοποιείτε ή σκοπεύετε να χρησιμοποιήσετε φυτικά ή διατροφικά συμπληρώματα. Ορισμένα από αυτά ενδέχεται να επηρεάσουν το ήπαρ σας και θα πρέπει να αποφεύγετε τη χρήση τους ενόσω παίρνετε το Cenrifki.
- εάν έχετε κάποια λοίμωξη ή δεν μπορείτε να καταπολεμήσετε τις λοιμώξεις (βλ. παράγραφο 2 «Λοιμώξεις»).
- εάν πρόκειται να εμβολιαστείτε (βλ. παράγραφο 2 «Εμβολιασμοί»).
- εάν έχετε κάποια αιμορραγική διαταραχή, έχετε υποβληθεί πρόσφατα ή έχετε προγραμματίσει να υποβληθείτε σε κάποια χειρουργική επέμβαση ή λαμβάνετε φάρμακα που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας (βλ. παράγραφο 2 «Άλλα φάρμακα και Cenrifki»).
- εάν έχετε ιστορικό ακανόνιστου καρδιακού παλμού, ιδίως κολπικής μαρμαρυγής.
- εάν κάνετε ή έχετε κάνει παλαιότερα σκέψεις να βλάψετε τον εαυτό σας ή να αυτοκτονήσετε. Εσείς (ή ο φροντιστής σας) θα πρέπει να επικοινωνήσετε αμέσως με τον γιατρό σας εάν κάνετε οποιοσδήποτε τέτοιες σκέψεις.
- εάν λαμβάνετε φάρμακα που μπορούν να επηρεάσουν τα επίπεδα του Cenrifki στο αίμα σας (βλ. παράγραφο 2 «Άλλα φάρμακα και Cenrifki»)

Αυτό το φάρμακο μπορεί να κάνει το ήπαρ σας να μη λειτουργεί σωστά, ιδιαίτερα κατά τις πρώτες 12 εβδομάδες. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίζετε σημεία που θα μπορούσαν να υποδηλώνουν πιθανά ηπατικά προβλήματα, όπως:

- κούραση
- ναυτία
- εμετός
- πόνος στην κοιλιακή χώρα (κοιλιά)
- πυρετός
- εξάνθημα ή κνησμό στο δέρμα
- απώλεια της όρεξης ή απώλεια του ενδιαφέροντος για φαγητό
- σκουρόχρωμα ούρα
- κίτρινισμα του δέρματος ή των ματιών (ίκτερος)

Για να μειωθεί ο κίνδυνος ηπατικών προβλημάτων, ο πάροχος φροντίδας της υγείας σας θα πραγματοποιήσει μια εξέταση αίματος για να ελέγξει το ήπαρ σας:

- πριν ξεκινήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο,
- αφού ξεκινήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο,
 - μία φορά κάθε 7 ημέρες για τις πρώτες 12 εβδομάδες,
 - στη συνέχεια μία φορά τον μήνα από τους μήνες 4 έως 12,
 - στη συνέχεια κάθε 6 μήνες από τους μήνες 12 έως 24,

- στη συνέχεια, ο πάροχος φροντίδας της υγείας σας θα σας συμβουλεύσει για το πότε πρέπει να προγραμματίσετε μελλοντικές εξετάσεις αίματος και πόσο συχνά θα πρέπει να πραγματοποιούνται.

Εάν χρειάστηκε να σταματήσετε να παίρνετε το Cenrifki λόγω μη φυσιολογικών αποτελεσμάτων στις εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας ή εάν υπήρξε διακοπή της θεραπείας σας για διάστημα ενός έτους ή μεγαλύτερο, θα πρέπει να ξεκινήσετε από την αρχή το πρόγραμμα των εξετάσεων αίματος που περιγράφεται παραπάνω όταν αρχίσετε πάλι τη θεραπεία με Cenrifki.

Εάν παραλείψετε μια προγραμματισμένη εξέταση αίματος, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας και προγραμματίστε ξανά την εξέταση αίματος έτσι ώστε να πραγματοποιηθεί το συντομότερο δυνατό.

Λοιμώξεις

- Ενημερώστε τον γιατρό σας πριν πάρετε το Cenrifki εάν έχετε κάποια λοίμωξη ή δεν μπορείτε να καταπολεμήσετε τις λοιμώξεις. Το Cenrifki μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα να εμφανίσετε λοιμώξεις. Εάν έχετε μια ενεργό λοίμωξη, δεν πρέπει να ξεκινήσετε να παίρνετε το Cenrifki μέχρι να υποχωρήσει η λοίμωξη.
- Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε σημεία ή συμπτώματα λοίμωξης, όπως βήχα, πυρετό, ρινική συμφόρηση ή καταρροή, πονόλαιμο ή πονοκέφαλο, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Cenrifki. Ο γιατρός θα σας αξιολογήσει και μπορεί να χρειαστεί να διακόψει προσωρινά τη θεραπεία σας εάν αναπτύξετε μια σοβαρή λοίμωξη.
- Τα φάρμακα που μπορούν να αποδυναμώσουν το ανοσοποιητικό σας σύστημα (όπως τα ανοσοκατασταλτικά), μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης λοιμώξεων όταν χρησιμοποιούνται μαζί με το Cenrifki (βλ. παράγραφο 2 «Άλλα φάρμακα και Cenrifki»). Ο γιατρός θα σας συμβουλεύσει σχετικά με τις πλέον ενδεδειγμένες ενέργειες σε περίπτωση που χρειαστεί να λάβετε τέτοια φάρμακα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Cenrifki.

Εμβολιασμοί

- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν σας έχει χορηγηθεί πρόσφατα κάποιο εμβόλιο ή πρόκειται να σας χορηγηθεί κάποιο εμβόλιο στο εγγύς μέλλον.
- Πρέπει να αποφεύγετε τους εμβολιασμούς με ζώντες ή ζώντες εξασθενημένους μικροοργανισμούς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Cenrifki, καθώς μπορεί να αυξήσουν την πιθανότητα να εμφανίσετε λοιμώξεις (βλ. παράγραφο 2 «Άλλα φάρμακα και Cenrifki»).
- Εάν χρειάζεται να κάνετε ένα εμβόλιο με ζώντες ή ζώντες εξασθενημένους μικροοργανισμούς, αυτό θα πρέπει να χορηγηθεί τουλάχιστον 2 μήνες πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με Cenrifki.
- Το Cenrifki μπορεί να επηρεάσει την αποτελεσματικότητα των εμβολίων με μη ζώντες μικροοργανισμούς. Ο γιατρός σας μπορεί να σας συμβουλεύσει να ολοκληρώσετε όλους τους συνιστώμενους εμβολιασμούς με μη ζώντες μικροοργανισμούς πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με Cenrifki.

Οδηγός ασθενούς

Ο γιατρός σας θα σας δώσει έναν Οδηγό ασθενούς που περιέχει σημαντικές πληροφορίες για την ασφάλεια τις οποίες πρέπει να γνωρίζετε όταν λαμβάνετε θεραπεία με Cenrifki. Είναι σημαντικό να διαβάσετε αυτόν τον οδηγό.

Κάρτα ασθενούς

Σε αυτήν τη συσκευασία συμπεριλαμβάνεται μια κάρτα ασθενούς. Διαβάστε προσεκτικά την κάρτα, έχετε την πάντα μαζί σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας και δείχνετέ την σε κάθε επαγγελματία υγείας που συμμετέχει στη φροντίδα σας.

Παιδιά και έφηβοι

Μη δώσετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά του Cenrifki δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Άλλα φάρμακα και Cenrifki

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Σε αυτά συμπεριλαμβάνονται τα συνταγογραφούμενα φάρμακα, τα

φάρμακα που λαμβάνονται χωρίς συνταγή, τα φυτικά φάρμακα και τα συμπληρώματα. Το Cenrifki μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο δράσης ορισμένων άλλων φαρμάκων και ορισμένα άλλα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο δράσης αυτού του φαρμάκου. Φάρμακα, φυτικά συμπληρώματα ή συμπληρώματα διατροφής που θα μπορούσαν να προκαλέσουν βλάβη στο ήπαρ, μπορεί να αυξήσουν την πιθανότητα ηπατικής βλάβης όταν λαμβάνονται μαζί με το Cenrifki (βλ. παράγραφο 2 «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»).

Συγκεκριμένα, πριν πάρετε αυτό το φάρμακο, ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε ή έχετε πρόσφατα πάρει οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα.

Φάρμακα που μπορούν να αυξήσουν τα επίπεδα του Cenrifki στο αίμα σας, γεγονός που μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο να εμφανίσετε ανεπιθύμητες ενέργειες. Στα παραδείγματα περιλαμβάνονται τα ακόλουθα:

- Γεμφιβροζίλη – ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη μείωση της χοληστερόλης
- Δεφερασιρόξη – ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υπερφόρτωσης σιδήρου
- Λετεροβίρη – ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την πρόληψη ιογενών λοιμώξεων μετά από μεταμόσχευση μυελού των οστών
- Σελπερκατινίμη – ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ορισμένων τύπων καρκίνου

Φάρμακα που μπορούν να μειώσουν τα επίπεδα του Cenrifki στο αίμα σας, γεγονός που μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα του Cenrifki. Στα παραδείγματα περιλαμβάνονται τα ακόλουθα:

- Βαλσαμόχορτο – ένα φυτικό προϊόν που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης
- Ριφαμπικίνη, Ναφκιλλίνη – αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων
- Καρβαμαζεπίνη, Φαινυτοΐνη – φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της επιληψίας και του νευρικού πόνου
- Εφαβιρένζη, Ετραβιρίνη – φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον HIV
- Βοσεντάνη – ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης στους πνεύμονες

Φάρμακα που μπορούν να αραιώσουν το αίμα σας, γεγονός που μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας. Στα παραδείγματα περιλαμβάνονται τα ακόλουθα:

- Βαρφαρίνη, Ηπαρίνη, Απιξαμπάνη, Ριβαροξαμπάνη, Εδοξαμπάνη – φάρμακα που προλαμβάνουν τον σχηματισμό θρόμβων αίματος (αντιπηκτικά)
- Κλοπιδογρέλη, Τικαγρελόρη, Πρασουγρέλη – φάρμακα που εμποδίζουν τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων (αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες)

Φάρμακα που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης λοιμώξεων. Στα παραδείγματα περιλαμβάνονται τα ακόλουθα:

- Φάρμακα που μπορούν να αποδυναμώσουν το ανοσοποιητικό σας σύστημα – ανοσοκατασταλτικά όπως mycophenolate mofetil, κυκλοφωσφαμίδη ή αζαθειοπρίνη, καθώς και φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία φλεγμονών, όπως νοσοτροποποιητικά αντιρρευματικά φάρμακα (DMARD) ή μακροχρόνια θεραπεία με κορτικοστεροειδή (βλ. παράγραφο 2 «Λοιμώξεις»).
- Εμβόλια με ζώντες ή ζώντες εξασθενημένους μικροοργανισμούς – όπως εμβόλιο κατά της ανεμευλογιάς, από στόματος χορηγούμενο εμβόλιο κατά της πολιομυελίτιδας ή ενδορρινικό αντιγριπικό εμβόλιο (βλ. παράγραφο 2 «Εμβολιασμοί»).

Φάρμακα των οποίων τα επίπεδα στο αίμα μπορεί να αυξηθούν όταν λαμβάνονται μαζί με το Cenrifki, γεγονός που μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών από αυτά. Απαιτείται προσοχή όταν τέτοια φάρμακα λαμβάνονται μαζί με το Cenrifki. Στα παραδείγματα περιλαμβάνονται τα ακόλουθα:

- Κυκλοσπορίνη και τακρόλιμους – φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη μείωση των αντιδράσεων του ανοσοποιητικού και την πρόληψη της απόρριψης οργάνων
- Διγοξίνη – ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία διαταραχών του καρδιακού ρυθμού ή καρδιακών διαταραχών

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του Cenrifki κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης στον άνθρωπο. Ο κίνδυνος για το αγέννητο παιδί σας δεν μπορεί να αποκλειστεί εντελώς. Ως εκ τούτου, το Cenrifki δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς και σε γυναίκες που θα μπορούσαν να μείνουν έγκυες και δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη.

Δεν είναι γνωστό εάν το Cenrifki περνά στο ανθρώπινο γάλα. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για τα μωρά που θηλάζουν. Εάν θηλάζετε ή σκοπεύετε να θηλάσετε, ενημερώστε τον γιατρό σας πριν χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο. Εσείς και ο γιατρός σας πρέπει να αποφασίσετε εάν θα πρέπει να θηλάσετε ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο, λαμβάνοντας υπόψη τα οφέλη του θηλασμού για το μωρό σας και τα οφέλη αυτής της θεραπείας για εσάς.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Cenrifki δεν αναμένεται να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα.

Το Cenrifki περιέχει λακτόζη

Το Cenrifki περιέχει λακτόζη (ένα τύπο σακχάρου). Εάν ο γιατρός σας έχει ενημερώσει ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

3. Πώς να πάρετε το Cenrifki

Η θεραπεία με Cenrifki θα πρέπει να ξεκινά και να επιβλέπεται από γιατρό με εμπειρία στην αντιμετώπιση της σκλήρυνσης κατά πλάκας.

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Το Cenrifki διατίθεται ως δισκίο που λαμβάνεται από το στόμα. Η συνιστώμενη δόση είναι 60 mg και λαμβάνεται μία φορά την ημέρα μαζί με ένα γεύμα, κατά προτίμηση την ίδια ώρα κάθε ημέρα. Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί την ηπατική λειτουργία σας πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Cenrifki. Ανάλογα με τα αποτελέσματα αυτών των εξετάσεων της ηπατικής λειτουργίας, η θεραπεία σας μπορεί να σταματήσει προσωρινά ή να διακοπεί οριστικά.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Cenrifki από την κανονική

Εάν έχετε πάρει μεγαλύτερη δόση Cenrifki από την κανονική, επικοινωνήστε με έναν γιατρό ή φαρμακοποιό.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Cenrifki

Πάρτε τη δόση το συντομότερο δυνατό την ίδια ημέρα. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Cenrifki

Μη σταματήσετε να παίρνετε το Cenrifki και μην αλλάξετε τη δόση σας χωρίς να ενημερώσετε πρώτα τον γιατρό σας. Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:

Το Cenrifki μπορεί να προκαλέσει πρόβλημα στη λειτουργία του ήπατος (μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 10 άτομα).

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε συμπτώματα όπως κόπωση, ναυτία, εμετό, πόνο στην κοιλιακή χώρα, πυρετό, εξάνθημα ή φαγούρα στο δέρμα σας, απώλεια της όρεξης ή του ενδιαφέροντος για φαγητό, σκουρόχρωμα ούρα ή κιτρίνισμα του δέρματος ή των ματιών.

Το Cenrifki μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα να εμφανίσετε λοιμώξεις (μπορεί να επηρεάσει περισσότερα από 1 στα 10 άτομα).

Αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει λοίμωξη του θώρακα (βρογχίτιδα) ή των πνευμόνων (πνευμονία). Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε ή εάν αναπτύξετε συμπτώματα λοίμωξης όπως βήχα, πυρετό, ρινική συμφόρηση ή καταρροή, πονόλαιμο και πονοκέφαλο.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- COVID-19

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- Γρίπη
- Μικρές κόκκινες ή μωβ κηλίδες που προκαλούνται από αιμορραγία στο δέρμα (πετέχειες).
- Αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης μωλωπισμού
- Πόνος στην κοιλιά (κοιλιακή χώρα)
- Έντονη αιμορραγία κατά την έμμηνο ρύση
- Μωλωπισμός (εκχύμωση)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Cenrifki

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρος που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί, στην αναδιπλούμενη καρτέλα και στη κυψέλη μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Cenrifki

Η δραστική ουσία είναι η τολεμπρουτινίμη. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 60 mg τολεμπρουτινίμης.

Τα άλλα συστατικά είναι μονοϋδρική λακτόζη, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, υπρομελλόζη, κροσποβιδόνη (Τύπου Α), στεατικό μαγνήσιο, διοξείδιο του τιτανίου, κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172), ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172), μακρογόλη - πολυαιθυλενογλυκόλη (400) (βλ. παράγραφο 2 «Το Cenrifki περιέχει λακτόζη»).

Εμφάνιση του Cenrifki και περιεχόμενα της συσκευασίας

60 mg δισκίο με λεπτό υμένιο: πορτοκαλί, σταγονοειδούς σχήματος, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο μήκους 12,7 mm, με χαραγμένη την ένδειξη «60» στη μία πλευρά.

Το φάρμακό σας παρέχεται στα ακόλουθα μεγέθη συσκευασίας:

Συσκευασίες των 7 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε 1 κυψέλη αλουμινίου-αλουμινίου σφραγισμένη μέσα σε μία αναδιπλούμενη καρτέλα από χαρτόνι.

Συσκευασίες των 28 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε 2 κυψέλες αλουμινίου-αλουμινίου (κάθε μία με 14 δισκία) σφραγισμένες μέσα σε μία αναδιπλούμενη καρτέλα από χαρτόνι.

Συσκευασίες των 98 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε 7 κυψέλες αλουμινίου-αλουμινίου (κάθε μία με 14 δισκία) σφραγισμένες μέσα σε μία αναδιπλούμενη καρτέλα από χαρτόνι.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250, Gentilly
Γαλλία

Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

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

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις .

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>