

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Cenrifki 60 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

60 mg tolebrutinibet tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag

14 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta

Narancssárga, csepp alakú, 12,7 mm hosszú tablettá, egyik oldalán „60” mélynyomással.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Cenrifki másodlagos progresszív sclerosis multiplex (secondary progressive sclerosis multiplex, SPSM) kezelésére javallott olyan felnőtteknél, akiknél nem jelentkezett relapszus az elmúlt 2 évben (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a sclerosis multiplex kezelésében jártas orvosnak kell elkezdenie és felügyelnie.

Adagolás

Az ajánlott dózis naponta egyszer 60 mg szájon át, étkezés közben. A májfunkciót monitorozni kell a kezelés előtt és alatt (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Dózismódosítások az aminotranszferázszintek emelkedése miatt

A dózismódosításra és a monitorozásra vonatkozó ajánlásokat azoknál a betegeknél, akiknél a kezelés során emelkedett transzaminázszint jelentkezik, az 1. táblázat foglalja össze (lásd 4.4 pont).

1. táblázat: A terápia módosítása és az emelkedett transzaminázszintek monitorozása

Laboratóriumi eltérések	A terápia módosítása
-------------------------	----------------------

<ul style="list-style-type: none"> • GPT[†] vagy GOT[†] értéke az ULN[†] több mint 3-szorosa, de legfeljebb 5-szöröse klinikai tünetekkel[‡] VAGY egyidejűleg az összbilirubin szintje az ULN több mint 2-szerese 	<ul style="list-style-type: none"> • A kezelést meg kell szakítani. • A laboratóriumi vizsgálatokat 2-3 naponta meg kell ismételni addig, amíg a GPT vagy a GOT értéke csökkenést nem mutat, ezután pedig heti ellenőrzés szükséges, amíg a GPT vagy a GOT értéke az ULN 1,5-szerese alá nem csökken. • A lehetséges kiváltó okokat azonosítani kell.
<ul style="list-style-type: none"> • GPT vagy GOT értéke az ULN több mint 5-szöröse 	<p>Ha a kiváltó ok nem a gyógyszer okozta májkárosodás (drug-induced liver injury, DILI) volt, a kezelés újratekintése megfontolható akkor, ha a GPT vagy a GOT értéke kevesebb mint az ULN 1,5-szerese. A kezelés újratekintésekor, ha a GPT vagy GOT értéke nagyobb, mint az ULN 3-szorosa, akkor a kezelést végleg le kell állítani.</p>
	<p>Ha a DILI-n kívül más kiváltó ok nem azonosítható:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A kezelést végleg le kell állítani, ha a következők bármelyike először jelentkezik: <ul style="list-style-type: none"> ○ A GOT vagy GPT értéke az ULN több mint 8-szorosa ○ A GOT vagy GPT értéke az ULN több mint 5-szöröse 2 hétnél hosszabb ideig ○ A GOT vagy GPT értéke az ULN több mint 3-szorosa és az összbilirubin az ULN több mint 2-szerese • Ha a fenti kritériumok nem teljesülnek, a kezelés klinikailag indokolt esetben folytatható.

[†] GPT = glutamát-piruvát-transzamináz, GOT = glutamát-oxálacetát-transzamináz, ULN = a normál tartomány felső határértéke (upper limit of normal)

[‡] Kimerültség, hányinger, hányás, hasi fájdalom vagy érzékenység, láz, bőrkiütés, étvágytalanság, sárgaság és/vagy eozinofília

Kihagyott dózis

Ha kihagyott egy tervezett napi dózist, akkor a lehető leghamarabb vegye be az adagot még ugyanazon a nap. A következő napon ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Különleges betegcsoportok

Idősek

A megfigyelt farmakokinetikai koncentrációk leíró statisztikája alapján, nincs szükség dózismódosításra a 65 éves és idősebb betegeknél (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Enyhe fokú (Child-Pugh A osztályú) májkárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség dózismódosításra, ugyanakkor a kezelés megkezdésekor óvatosan kell eljárni ezeknél a betegeknél. A tolebrutinib ellenjavallt közepes (Child-Pugh B osztályú) vagy súlyos fokú (Child-Pugh C osztályú) májkárosodásban szenvedő betegeknél, és azoknál a betegeknél, akiknél a kiindulási szérumban GPT vagy GOT értéke nagyobb, mint az ULN 1,5-szerese, az alkalikus foszfatáz értéke nagyobb, mint az ULN 2-szerese (kivéve, ha ennek oka krónikus májbetegség és a beteg állapota stabil) vagy az összbilirubin értéke nagyobb, mint az ULN 1,5-szerese (kivéve, ha kiváltó ok Gilbert-szindróma vagy nem májjal kapcsolatos rendellenesség) (lásd 4.3, 4.4 és 5.2 pont).

Vesekárosodás

Nincs szükség dózismódosításra enyhe vagy közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél. Súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegekre vonatkozóan nagyon korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre, ezért a súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance <30 ml/perc) szenvedő betegeket csak akkor szabad tolebrutinibbel kezelni, ha az előny meghaladja a kockázatot, és a betegeknél szorosan figyelemmel kell kísérni a toxicitás jeleit. Dialízált betegekre vonatkozóan nincsenek adatok (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A Cenrifki biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél nem igazolták. Nem állnak rendelkezésre adatok.

Az alkalmazás módja

Ez a gyógyszer szájon át alkalmazandó. A Cenrifki-t minden nap, lehetőleg ugyanabban az időpontban, étkezés közben kell bevenni. A tablettákat egészben, vízzel kell lenyelni (lásd 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Közepes vagy súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegek. Azok a betegek, akiknél a kiindulási szérum GPT vagy GOT értéke nagyobb, mint az ULN 1,5-szerese, az alkalikus foszfatáz értéke nagyobb, mint az ULN 2-szerese (kivéve, ha ennek oka krónikus májbetegség és a beteg állapota stabil) vagy az összbilirubin értéke nagyobb, mint az ULN 1,5-szerese (kivéve, ha kiváltó ok Gilbert-szindróma vagy nem májjal kapcsolatos rendellenesség) (lásd 4.2, 4.4 és 5.2 pont).

Súlyos immunhiányban (pl. szerzett immunhiányos szindrómában [AIDS-ben], csontvelőbetegségben vagy súlyos, nem kezelt aktív fertőzésben) szenvedő betegek (lásd 4.4 és 4.8 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Gyógyszer okozta májkárosodás (drug-induced liver injury, DILI)

Klinikailag jelentős DILI-ről, beleértve a transzplantációhoz vezető és/vagy halálos kimenetelű akut májelégtelenséget, számoltak be Bruton tirozin-kináz gátlókkal, köztük tolebrutinibbel kezelt betegeknek a klinikai vizsgálatokban (lásd 4.8 pont). A már meglévő májbetegségben szenvedő betegek és más hepatotoxikus gyógyszereket, gyógynövény-készítményeket vagy étrend-kiegészítőket szedő betegek esetében fokozott lehet a DILI kialakulásának kockázata a tolebrutinib-kezelés során. Óvatosság szükséges a tolebrutinib más hepatotoxikus gyógyszerekkel történő egyidejű alkalmazásakor, különösen a kezelés első 12 hetében, és lehetőség szerint mérlegelni kell egyéb lehetőségeket ezen gyógyszerek helyett. A tolebrutinib-kezelés során kerülni kell a potenciálisan hepatotoxikus gyógynövény-készítmények vagy étrendkiegészítők egyidejű alkalmazását. A tolebrutinib ellenjavallt közepes vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek (lásd 4.3 pont).

Biztonsági intézkedések a súlyos májkárosodás kockázatának csökkentése érdekében:

Nem szabad elkezdni a tolebrutinib-kezelést akut vagy krónikus májbetegségben szenvedő betegeknek vagy azoknak a kiindulási szérum GPT vagy GOT értéke nagyobb, mint az ULN 1,5-szerese, az alkalikus foszfatáz értéke nagyobb, mint az ULN 2-szerese (kivéve, ha ennek oka krónikus májbetegség és a beteg állapota stabil) vagy az összbilirubin nagyobb, mint az ULN 1,5-szerese (kivéve, ha kiváltó ok Gilbert-szindróma vagy nem májjal kapcsolatos rendellenesség) (lásd 4.2, 4.4 és 5.2 pont).

A jelentős vagy irreverzibilis DILI kockázatának csökkentése érdekében a GPT-, a GOT-, az alkalikus foszfatáz- és bilirubin vérszinteket ellenőrizni kell a kezelés megkezdése előtt, majd a kezelés első 12 hetében hetente, a 4–12. hónapban havonta, ezt követően pedig a 12. és 24. hónap között 6 havonta. Ezután indokolt esetben időszakos monitorozás végezhető. A heti monitorozást újra kell indítani, ha a kezelést emelkedett transzaminázszintek miatt, illetve ha 1 évre vagy ennél hosszabb időre megszakították. A kezelés során a szérum transzamináz- és a bilirubinszinteket monitorozni kell, főleg azoknál a betegeknek, akiknél májműködési zavarra utaló tünetek jelentkeznek, például fáradtság, hányinger, hányás, jobb felső kvadránsban jelentkező hasi fájdalom vagy érzékenység, láz, kiütés, étvágytalanság vagy sárgaság és/vagy eozinofília. Mérlegelni kell a további monitorozást, ha a Cenrifki-t más potenciálisan hepatotoxikus gyógyszerekkel együtt alkalmazzák. Tolebrutinib okozta DILI gyanúja esetén a tolebrutinib-

kezelést le kell állítani. Ha a májkárosodást valószínűleg nem a tolebrutinib okozta, mert egy másik lehetséges okot találtak, akkor fontolóra vehető a terápia folytatása akkor, ha a GPT vagy GOT értéke az ULN 1,5-szerese alá csökken. Ha nem találtak a DILI-t kiváltó egyéb okot, akkor a kezelést fel kell függeszteni vagy végleg le kell állítani (lásd 4.2 pont).

Az egészségügyi szakembereknek ismerniük kell a DILI kockázatának kezelésére készített oktatóanyagokat, beleértve a májfunkció monitorozását is. A gyógyszert felíró orvosoknak át kell adniuk a betegeknek/gondozóknak a betegeknek szóló útmutatót, és el kell mondaniuk, hogy fontos az ütemezett laboratóriumi vizsgálatok elvégzése, és az, hogy ügyeljenek a DILI jeleire és tüneteire. Az orvosnak ismertetnie kell továbbá a DILI jeleit és tüneteit, és hogy ezek jelentkezése esetén mi a teendő. Az orvosoknak tájékoztatniuk kell a betegeket arról is, hogy a dobozban található a betegkártya és hogy ezt a kártyát a betegeknek mindig maguknál kell tartaniuk a kezelés során, hogy meg tudják mutatni a gondozásukban részt vevő bármely más egészségügyi szakembernek.

Fertőzések

A tolebrutinib hatására a betegek fogékonyabbak lehetnek a fertőzésekre. Aktív akut vagy krónikus fertőzésben szenvedő betegeknél, beleértve az opportunista fertőzéseket is, nem kezdhető el a kezelés, amíg a fertőzés(ek) meg nem gyógyul(nak). A betegeknél figyelemmel kell kísérni és azonnal értékelni kell a fertőzés jeleit és tüneteit és megfelelő kezelést kell indítani. Ha a betegnél súlyos fertőzés jelentkezik, mérlegelni kell a tolebrutinib-kezelés felfüggesztését, és a kezelés újrakezdése előtt újra kell értékelni az előnyöket és a kockázatokat. A tolebrutinib ellenjavallt súlyos immunhiányban, csontvelőbetegségben vagy súlyos, nem kezelt aktív fertőzésben szenvedő betegeknél (lásd 4.3 pont).

Egyidejű alkalmazás immunszuppresszánsokkal

Az immunszuppresszánsok tolebrutinibbel történő egyidejű alkalmazásának biztonságosságát nem vizsgálták. Ugyanakkor, a fertőzések gyakoriságának növekedését figyelték meg, amikor a tolebrutinibet immunszuppresszánsokkal, köztük kortikoszteroidokkal együtt alkalmazták. Körültekintően kell eljárni, ha más immunszuppresszáns gyógyszereket alkalmaznak a tolebrutinibbel egyidejűleg. Nem egyértelműek az adatok arra vonatkozóan, hogy a relapszusok tüneti kezelésére alkalmazott szteroid egyidejű alkalmazása összefüggésbe hozható-e a fertőzések jelentkezésének fokozott kockázatával (lásd 4.5 pont).

Védőoltások

Az élő attenuált vagy élő vakcinákkal történő immunizálás biztonságosságát a tolebrutinib-kezelést követően nem vizsgálták. Az élő attenuált vagy élő vakcinák használata azonban fertőzések fokozott kockázatával járhat, ezért kerülendő. Ha élő attenuált vagy élő vakcinára van szükség, akkor azokat legalább 2 hónappal a tolebrutinib-kezelés megkezdése előtt kell beadni. A B-sejt funkcióra gyakorolt hatásmechanizmusa miatt a tolebrutinib befolyásolhatja a nem élő vakcinákra adott immunválaszt. Ha lehetséges, a tolebrutinib-kezelés megkezdése előtt be kell adni életkornak megfelelő, nem élő vakcinákat a hatályos oltási rendnek megfelelően (lásd 4.5 pont).

Vérzések

Vérzéses eseményeket jelentettek a tolebrutinibbel kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont). A leggyakrabban jelentett vérzéses események mucocutan vérzések voltak, beleértve a petechiákat, a zúzódásokat, a fokozott véraláfutási hajlamot és az erős menstruációs vérzést. Az esetek többsége enyhe volt. A vérzéses eseményekkel kapcsolatban thrombocytopeniát nem jelentettek. A betegeknél figyelemmel kell kísérni a vérzés jeleit és tüneteit, beleértve a petechiát, a véraláfutást és a szokatlan vérzést. Óvatosság szükséges azoknál a betegeknél, akik vérzési rendellenességben szenvednek, vagy akiknél ismert thrombocytá diszfunkció áll fenn, vagy a thrombocytaszámuk 150 000/μl alatt van, vagy ha a tolebrutinibet antikoagulánsokkal, thrombocytáaggregáció-gátlókkal vagy olyan egyéb gyógyszerekkel együtt alkalmazzák, amelyek növelhetik a vérzés kockázatát (lásd 4.5 pont). Ha az

egyidejű alkalmazás nem kerülhető el, akkor gyakrabban kell ellenőrizni a vérzés jeleit és tüneteit. Műtéti beavatkozások tervezésekor mérlegelni kell a tolebrutinib-kezelés 3–7 napig történő felfüggesztésének előnyeit és kockázatait a beavatkozás előtt és után is, figyelembe véve a műtét jellegét és a vérzés kockázatát. A vérzés súlyosságától függően meg kell szakítani vagy le kell állítani a tolebrutinib-kezelést és megfelelő tüneti kezelést kell biztosítani.

Roszzindulatú daganatok

A klinikai vizsgálati tapasztalatok alapján úgy tűnik, hogy a tolebrutinib alkalmazása nem fokozza a rosszzindulatú daganat kockázatát. A BTK-gátlókkal kezelt onkológiai betegeknél azonban második primer rosszzindulatú daganatokról számoltak be, amelyek közül a leggyakoribb a nem melanóma típusú bőrrák.

Pitvarfibrilláció/-lebegés

A tolebrutinibbel kezelt betegeknél pitvarfibrillációról/-lebegésről számoltak be. Ennek azoknál a betegeknél magasabb a kockázata, akiknek a kórtörténetében szívritmuszavar, különösen pitvarfibrilláció/-lebegés szerepel, és akiknél fennállnak a pitvarfibrilláció kialakulásának kockázati tényezői (például szívelégtelenség vagy hipertensio). A pitvarfibrilláció/-lebegés jeleit és tüneteit, beleértve a palpitiót, a szédülést, a nehézlégzést és a mellkasi diszkomfortérzést is, figyelemmel kell kísérni és szükség esetén kezelni kell.

Öngyilkossági gondolatok és szuicid viselkedés

A tolebrutinib kezelés és az öngyilkossági gondolatok és a szuicid viselkedés fokozott kockázata közötti ok-okozati összefüggés nem bizonyított, azonban a tolebrutinibbel kezelt betegeknél öngyilkossági gondolatokról és szuicid viselkedésről számoltak be. A betegeket és a gondozókat figyelmeztetni kell arra, hogy figyeljenek a hangulat vagy viselkedés szokatlan változásaira, vagy öngyilkossági gondolatok, szuicid viselkedés vagy önkárosító gondolatok megjelenésére, és azonnal jelentsék az ilyen tüneteket az egészségügyi szakembereknek.

Kölcsönhatások közepesen erős vagy erős CYP2C8-gátlókkal

A CYP2C8-gátló gyógyszerek alkalmazása várhatóan növeli a tolebrutinib szintjét és csökkenti az M2 aktív metabolit szintjét. Elővigyázatosságból kerülni kell a közepesen erős vagy erős CYP2C8-gátlók tolebrutinibbel történő egyidejű alkalmazását (lásd 4.5 pont).

Kölcsönhatások közepesen erős vagy erős CYP3A/2C8-induktorokkal

Kerülni kell a tolebrutinib közepesen erős vagy erős CYP3A/2C8-induktorokkal történő egyidejű alkalmazását. Ha rövid ideig (<2 hét) kell közepesen erős vagy erős CYP3A/2C8-induktort alkalmazni, akkor a tolebrutinib-kezelés folytatható. Ez idő alatt csökkenhet a tolebrutinib hatása (lásd 4.5 pont).

Ismert hatású segédanyag

Laktóz

Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

A tolebrutinibet elsősorban a CYP2C8, kisebb mértékben a CYP3A4 metabolizálja. Az aktív M2 metabolit a tolebrutinibből kizárólag a CYP2C8 útján képződik, és elsősorban a CYP3A4/5 és kisebb mértékben a CYP2D6 metabolizálja.

Erős vagy közepesen erős CYP2C8-gátlók

Erős CYP2C8-gátló (naponta kétszer 600 mg gemfibrozil) egyidejű alkalmazása 8,4-szeresére növelte a tolebrutinib AUC-t és 5,4-szeresére a C_{max} -ot, míg az M2 AUC 25-szörösére a C_{max} pedig 50-szeresére csökkent az étkezés közben önmagában napi egyszer alkalmazott tolebrutinibhez képest. Ennek az interakciónak a klinikai jelentősége nem egyértelmű. Elővigyázatosságból kerülni kell az erős CYP2C8-gátlók (pl. gemfibrozil) vagy a közepesen erős CYP2C8-gátlók (pl. deferazirox, letermovir, szelpercatinib) tolebrutinibbel történő egyidejű alkalmazását (lásd 4.4 pont). A gyenge CYP2C8-metabolizáló betegeknél a tolebrutinib és M2 expozíció esetleges változásai miatt óvatosan kell eljárni.

Erős vagy közepesen erős CYP3A/2C8-induktorok

Erős CYP3A/2C8-induktor (naponta egyszer 600 mg rifampicin) egyidejű alkalmazása 6,2-szeresére csökkentette mind a tolebrutinib AUC-t, mind a C_{max} -ot, míg az M2 AUC 2,4-szeresére a C_{max} pedig 1,9-szeresére csökkent egészséges alanyoknál. A közepesen erős CYP3A/2C8-induktor efavirenz csökkentheti a tolebrutinib és az M2 metabolit expozíciót is. A tolebrutinib erős CYP3A/2C8-induktorokkal (pl. karbamazepinnel, fenitoinnal, rifampicinnel, orbáncfűvel) vagy közepesen erős CYP3A/2C8-induktorokkal (pl. bozentánnal, efavirennel, etravirinnel, nafcillinnel) történő egyidejű alkalmazása kerülendő. Ha rövid ideig (<2 hét) közepesen erős vagy erős CYP3A/2C8-induktort kell alkalmazni, a tolebrutinib-kezelés folytatható (lásd 4.4 pont).

Immunszuppresszánsok

Óvatosan kell eljárni, ha a tolebrutinibet más immunszuppresszáns gyógyszerekkel (pl. krónikusan alkalmazott kortikoszteroidokkal, nem biológiai és biológiai betegségmódosító reumaellenes gyógyszerekkel [disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs], mikofenolát-mofetillemel, ciklofoszfammal, azatioprinnel) egyidejűleg alkalmazzák (lásd 4.4 pont).

Védőoltások

A tolebrutinib-kezelés után élő attenuált vagy élő vakcinákkal (pl. varicella zoster, orális polio, nazális influenza vakcinákkal) történő immunizálás biztonságosságát nem vizsgálták, és ezt a fertőzések lehetséges kockázata miatt kerülni kell. A nem élő vakcinák hatásossága csökkenhet a tolebrutinib-kezelés során (lásd 4.4 pont).

Thrombocytaaggregáció-gátlók vagy antikoagulánsok

A vérzéses események kockázata miatt óvatosan kell eljárni a tolebrutinib antikoagulánsokkal (pl. warfarinnal, heparinnal, apixabánnal, rivaroxabánnal, edoxabánnal) vagy thrombocytaaggregáció-gátlókkal (pl. klopidozgrellal, tikagrelorral, prazugrellel) történő egyidejű alkalmazásakor. Ha az egyidejű alkalmazás nem kerülhető el, akkor gyakrabban kell ellenőrizni a vérzés jeleit és tüneteit (lásd 4.4 pont).

Transzporter szubsztátok

A tolebrutinib *in vitro* potenciálisan gátolja a P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 és MATE1 transzportereket. Fennáll a gyógyszerkölsönhatások lehetséges kockázata, ezért óvatosan kell eljárni, ha a tolebrutinibet szűk terápiás tartományú, P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 vagy MATE1 érzékeny szubsztátokkal (pl. digoxinnal, ciklosporinnal, takrolimusszal) együtt alkalmazzák.

Erős CYP3A-gátlók

Erős CYP3A-gátlóval (naponta 200 mg itraconazollal) történő egyidejű alkalmazás esetén nem figyeltek meg klinikailag jelentős különbségeket a tolebrutinib farmakokinetikájában. A 60 mg

tolebrutinib étkezés utáni egyidejű alkalmazása itrakonazollal (200 mg naponta egyszer 4 napig) mind a tolebrutinib AUC-t, mind a C_{max} -ot 1,88-mal, mind az M2 AUC-t és a C_{max} -ot 1,78-dal növelte. Erős CYP3A-gátlókkal történő egyidejű alkalmazás során nincs szükség a tolebrutinib dózisának módosítására.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A tolebrutinib terhes nőknél történő alkalmazásáról korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. A tolebrutinib és/vagy metabolitjai nyulakban átjutottak a placentán. A tolebrutinibbal végzett állatkísérletek nem jeleztek reprodukciós toxicitást. Azonban az M2 aktív metabolit embryo-foetalis fejlődésre gyakorolt hatásairól nem áll rendelkezésre elegendő információ, ezért a születendő gyermekekre vonatkozó kockázat nem zárható ki (lásd 5.3 pont). A Cenrifki alkalmazása nem javasolt terhesség alatt és olyan fogamzóképes nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

Szoptatás

A tolebrutinib vagy metabolitjainak (humán) anyatejbe történő kiválasztódásával kapcsolatban nem áll rendelkezésre elegendő mennyiségű információ. Az anyatejjel táplált újszülöttek/csecsemők vonatkozásában a kockázatot nem lehet kizárni. El kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy el sem kezdik/ megszakítják a kezelést, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, illetve a kezelés előnyét az anya szempontjából.

Termékenység

A Cenrifki termékenységre gyakorolt hatása embereknél nem ismert. A tolebrutinibbal és M2 metabolitjával végzett állatkísérletek nem mutattak ki a termékenységre gyakorolt nemkívánatos hatásokat (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Cenrifki nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett mellékhatások a COVID-19 fertőzés (25,5%) és a felső légúti fertőzések (16,9%) voltak (lásd 4.4 pont). A leggyakoribb súlyos mellékhatás a COVID-19 okozta tüdőgyulladás (1,1%) volt.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A tolebrutinibbal kapcsolatban klinikai vizsgálatokból jelentett mellékhatásokat az alábbi 2. táblázat tartalmazza. A mellékhatások felsorolása a MedDRA szervrendszerek és gyakorisági kategóriák szerint történik. A gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint vannak felsorolva.

2. táblázat: Mellékhatások

MedDRA szervrendszer (SOC)	Nagyon gyakori	Gyakori
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	COVID-19 fertőzés ¹ felső légúti fertőzések ¹	influenza alsó légúti és tüdőfertőzések ¹
Érbetegségek és tünetek		fokozott véraláfutási hajlam ² petechiák zúzódás
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		hasi fájdalom ¹
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek		erős menstruációs vérzés ²
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		glutamát-piruvát-transzamináz-szint (GPT) emelkedése ³

¹ Több preferált kifejezést tartalmaz.

² Az EFC16645 (HERCULES), EFC16033 (GEMINI I) és EFC16034 (GEMINI II) klinikai vizsgálat összesített adatai

³ A GPT-szint magasabb, mint az ULN 3-szorosa.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Gyógyszer okozta májkárosodás (drug-induced liver injury, DILI)

A pivotális EFC16645 (HERCULES) vizsgálatban a tolebrutinibbel kezelt betegek 4,0%-ánál és a placebót kapó betegek 1,6%-ánál figyeltek meg a normál tartomány felső határának (ULN) 3-szorosánál nagyobb GPT-szint-emelkedést. A 754, tolebrutinibbel kezelt beteg 0,5%-ánál jelentkezett az ULN 20-szorosánál magasabb GPT-szint-emelkedés, 0,3%-uknál pedig a GPT-szint az ULN 3-szorosa fölé emelkedett és egyidejűleg a bilirubinszintjük magasabb volt, mint az ULN 2-szerese. A DILI esetek egyikénél sem találtak alternatív kiváltó okot, és mindegyik a tolebrutinib-kezelés megkezdésétől számított 3 hónapon belül jelentkezett. A betegek többségénél a májenzimszintek spontán, maradványtünetek nélkül normalizálódtak a tolebrutinib végleges leállítását követően. Egy betegnél májátültetést igénylő májelégtelenség alakult ki, és ezt követően a beteg transzplantáció utáni szövődés miatt meghalt (lásd 4.4 pont).

Fertőzések

A pivotális EFC16645 (HERCULES) vizsgálatban a tolebrutinibet kapó betegek 54,4%-ánál jelentkeztek fertőzések: 5,2%-uk jelentett súlyos (3. vagy magasabb fokozatú) fertőzéseket a placebót kapókkal összehasonlítva (2,9%). A leggyakoribb, fertőzés mellékhatás a COVID-19 fertőzés (25,5%) és a felső légúti fertőzés (16,9%) volt. Ezen betegek többségénél a tünetek rendeződtek a tolebrutinib végleges abbahagyása nélkül. Egy halálos kimenetelű (bakteriális) tüdőgyulladás eset fordult elő. A beteg 60 mg tolebrutinibet kapott 1,8 éven át, fogyatékkal élt és későn kapott ellátást (lásd 4.4 pont).

Petechiák, fokozott hajlam a véraláfutásra, erős menstruációs vérzés, zúzódások

A pivotális EFC16645 (HERCULES) vizsgálatban a tolebrutinibbel kezelt betegek 2,7%-ánál jelentkeztek petechiák, szemben a placebóval kezelt 0,3%-ával, és a tolebrutinibbel kezelt betegek 3,9%-ánál jelentkeztek zúzódások, szemben a placebóval kezelt 1,1%-ával. Az EFC16645 (HERCULES), az EFC16033 (GEMINI I) és az EFC16034 (GEMINI II) klinikai vizsgálatok során a tolebrutinibbel kezelt betegek 1,5%-a mutatott fokozott véraláfutási hajlamot, a placebóval kezeltéknél ez 0%, és a teriflunomiddal kezeltéknél pedig 0,3% volt. A tolebrutinibbel kezelt 1,7%-ánál jelentkezett erős menstruációs vérzés, szemben a placebóval kezelt 0,3%-ával és a teriflunomiddal kezelt 1%-ával. Az erős menstruációs vérzést tapasztaló betegek 1%-ánál enyhe vagy közepesen súlyos anémia is jelentkezett. A klinikai vizsgálatokban egyik petechia, véraláfutás, erős menstruációs vérzés vagy zúzódás esetet sem hozták összefüggésbe thrombocytopeniával. A legtöbb eset enyhe volt. Az antikoaguláns vagy thrombocytáaggregáció-gátló kezelésben részesülő betegeket, és azokat, akiknél a szűrést megelőző 6 hónapban jelentős vérzés jelentkezett, vagy akiknél vérzési rendellenesség, ismert thrombocytá diszfunkció, 150.000/μl alatti thrombocytaszám állt fenn vagy a szűrést megelőző 4 hétben nagyműtéten estek át, kizárták a vizsgálatokból (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A 14 napig naponta 240 mg Cenrifki-t az egészséges felnőtt alanyok jól tolerálták. A tolebrutinib-túladagolás jeleit és tüneteit nem állapították meg, és a túladagolásra nincs specifikus kezelés. Azokat a betegeket, akiknél túladagolás jelentkezik, szoros megfigyelés alatt kell tartani, és megfelelő támogató kezelést kell nekik biztosítani.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: immunszuppresszív szerek, szelektív immunszuppresszív szerek, ATC kód: L04AA62

Hatásmechanizmus

A tolebrutinib elsősorban a Bruton-féle tirozin-kináz (BTK) inhibitora. Bár nem teljesen ismert, hogy a tolebrutinib pontosan milyen mechanizmussal fejti ki terápiás hatását az SM-ben, van bizonyíték arra, hogy gátolja a B-sejtek, makrofágok és mikroglia aktiválódását a perifériás és a központi idegrendszerben.

Farmakodinámiás hatások

Egészséges alanyoknál, étkezés közbeni 60 mg/nap tolebrutinib-adagolás mellett, a perifériás vérből izolált mononukleáris sejtekben a BTK medián telítettsége dinamikus egyensúlyi állapotban több mint 90%-os volt 24 órán keresztül.

Szív elektrofiziológia

A tolebrutinib és az aktív M2 metabolit QTc-intervallumra gyakorolt hatását egy 1. fázisú vizsgálat során készült kiváló minőségű EKG felvételek adatainak koncentráció–QTc-hatás modellezésével értékelték. A legfeljebb 300 mg tolebrutinib egyszeri dózisainál nem figyeltek meg hatást QTc-intervallumra vagy más EKG-paraméterekre.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A tolebrutinib hatásosságát SPSM-ben felnőtt betegeknél értékelték a randomizált, kettősvak, kétkaros, placebo-kontrollos, párhuzamos csoportos, multicentrikus, eseményvezérelt pivotális EFC16645 (HERCULES) vizsgálatban, amelyben a kezelés időtartama körülbelül 24 és 48 hónap között változott.

Összesen 1131 beteget randomizáltak 2:1 arányban napi 60 mg tolebrutinibre (n=754) vagy annak megfelelő placebóra (n=377). Minden betegnél (18–60 éves korig, beleértve a szélső értékeket is) korábban relapszáló-remittáló szklerózis multiplexet (relapsing remitting multiple sclerosis, RRMS) diagnosztizáltak, jelenlegi diagnózisuk SPSM, a szűrés előtti 12 hónapban a mozgáskorlátozottságuk dokumentáltan progrediált, az EDSS-skála (Expanded Disability Status Scale, kibővített mozgáskorlátozottsági állapotskála) pontszámuk 3–6,5 között volt a kiinduláskor, és legalább

24 hónapja nem volt klinikai relapszusuk. A kiindulási MR-aktivitás alapján nem zárták ki beteget a vizsgálatból. Kizárták azokat a betegeket, akiknél a GPT-, a GOT-, az összbilirubinszint magasabb volt, mint az ULN 1,5-szerese (kivéve, ha az ok Gilbert-szindróma vagy nem májjal kapcsolatos rendellenesség volt) vagy az ALP magasabb, mint a ULN 2-szerese. Neurológiai vizsgálatot 12 hetente és a relapszus gyanújakor végeztek. Agyi MR-vizsgálatot a kiinduláskor és a 6., 12., 18., 24., 36. hónapban végeztek, majd évente egyszer a vizsgálat végéig.

A kiindulási demográfiai és betegségjellemzők kiegyensúlyozottak voltak a két kezelési csoport között. A kiinduláskor a betegek átlagéletkora 48,9 év volt és 61,5%-uk volt nő. Az RRSM tünetek megjelenése óta eltelt medián idő 16,2 év, az EDSS átlagpontszám pedig 5,5 volt. A kiinduláskor a betegek 12,7%-ánál volt jelen egy vagy több T1-súlyozott, Gd-halmozó lézió.

Az elsődleges végpont a 6 hónapos igazolt mozgáskorlátozottság-progresszió (confirmed disability progression, CDP) kezdetéig eltelt idő volt. A mozgáskorlátozottság progresszióját a következők szerint határozták meg: legalább 1,0 pontos növekedés a kiindulási legfeljebb 5,0 EDSS pontszámhoz képest, vagy legalább 0,5 pontos növekedés az 5,0 pontnál magasabb kiindulási EDSS pontszámhoz képest. A mozgáskorlátozottság progresszióját akkor tekintették igazoltnak, ha az EDSS-pontszám emelkedést egy tervezett viziten állapították meg, legalább 6 hónappal a neurológiai progresszió kezdeti dokumentálása után úgy, hogy sem kezdeti, sem pedig a megerősítő EDSS-értékeléseknél nem láttak relapszust az elmúlt 90 napban. A további végpontmérőszámok közé tartoztak az új vagy növekedést mutató T2-súlyozott hiperintenzív léziók jelenléte, a mozgáskorlátozottság későbbi progressziója a 3. hónapnál megerősítve, a 6 hónapos igazolt mozgáskorlátozottság-javulás (confirmed disability improvement, CDI), és a T25-FW járásteszt (timed 25-foot walk test; "25 lábnyi járás idejének mérése" teszttel, azaz 7,62 méter megtétele időre) és a 9-HPT teszt (9-hole peg test, a kar, a kéz és az ujjak mozgékonyágát, koordinációját és remegését vizsgáló 9 lyukú tábla teszt) eredmények legalább 20% emelkedése 3 hónapig megerősítve.

Az eseményig eltelt idő elemzése alapján a 6 hónapos CDP kockázata szignifikánsan, 31%-kal csökkent a tolebrutinibbel kezelt betegeknél a placebohoz képest (lásd 1. ábra). A tolebrutinib 24%-kal szignifikánsan csökkentette a 3 hónapos CDP kockázatát is. Az MR-elemzés kimutatta, hogy a tolebrutinibbel kezelt betegeknél az új és/vagy növekedést mutató T2-súlyozott hiperintenzív léziók korrigált átlagos évenkénti száma szignifikáns, 38%-os csökkenést mutatott a placebóval kezelt betegekhez képest. Összességében a másodlagos végpont eredménye, azaz „a 9-HPT teszt tartós 20%-os növekedéséig eltelt idő” nem érte el a statisztikai szignifikanciát és „a T25-FW teszt legalább 3 hónapig tartó 20%-os növekedéséig eltelt idő” és a „6 hónapos CDI” eredményei nem értek el formális statisztikai szignifikanciát egy előre meghatározott hierarchikus vizsgálati sorrend alapján.

A részletesebb hatásossági eredményeket a 3. táblázat, a 6 hónapos CDP Kaplan-Meier görbéit pedig az 1. ábra ismerteti.

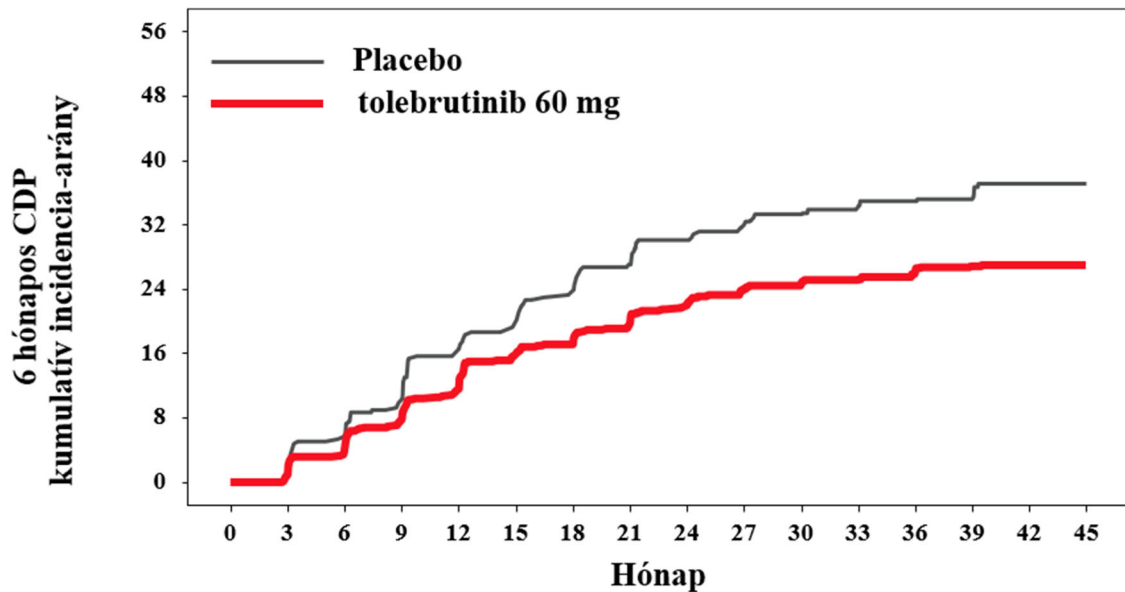
3. táblázat – Klinikai és MR végpontok SPSM-ben szenvedő felnőtt betegeknél az EFC16645 (HERCULES) vizsgálatban

	Naponta 60 mg tolebrutinib N = 754	Placebo N = 377
Klinikai kimenetek		
6 hónapos CDP, a betegek aránya	22,6%	30,7%
Relatív hazard (95%-os CI)	0,69 (0,55; 0,88)*	
3 hónapos CDP, a betegek aránya	27,6%	34,2%
Relatív hazard (95%-os CI)	0,76 (0,61; 0,94)*	
A 9-HPT teszt 20%-os növekedése legalább 3 hónapig fennmaradt, a betegek aránya	19,0%	19,6%
Relatív hazard (95%-os CI)	0,97 (0,74; 1,29)	
A T25-FW teszt 20%-os növekedése legalább 3 hónapig fennmaradt, a betegek aránya	41,1%	49,6%

Relatív házárd (95%-os CI)	0,77 (0,64; 0,92)	
6 hónapos CDI, a betegek aránya	8,6%	4,5%
Relatív házárd (95%-os CI)	1,88 (1,10; 3,21)	
MR végpont		
Új és/vagy növekedést mutató T2-súlyozott hiperintenzív léziók évente	1,8	2,9
Relatív kockázat (95%-os CI)	0,62 (0,43; 0,90)*	

* Multiplicitás-kontrollált, statisztikailag szignifikáns

1. ábra: EFC16645 (HERCULES) vizsgálat – A 6 hónapos CDP kumulatív incidencia-arány Kaplan–Meier-görbéje – beválasztás szerinti (ITT) populáció



Kockázatnak kitett betegek száma

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

A tolebrutinib összességében előnyösnek bizonyult a 6 hónapos CDP kialakulásáig eltelt idő tekintetében a kiinduláskor T1-súlyozott, Gd-halmozó léziókkal rendelkező vagy nem rendelkező betegeknél, a kapott kezelés hatásainak nagyságrendjében meglévő numerikus különbségek ellenére. A tolebrutinib-kezelés numerikusan nagyobb hatást mutatott a 6 hónapos CDP kialakulásáig eltelt időre a kiinduláskor T1-súlyozott, Gd-halmozó léziókkal rendelkező (azaz aktív SPSM-ben szenvedő) betegek alcsoportjában (N=142) (kockázatsökkenés: 65%, RH: 0,35 [95%-os CI: 0,18; 0,66]) a kiinduláskor T1-súlyozott, Gd-halmozó léziókkal nem rendelkező (azaz nem aktív SPSM-ben szenvedő) betegalcsoporthoz (N=989) képest (kockázatsökkenés: 22%, RH: 0,78 [95%-os CI: 0,60; 1,01]).

Az EFC16033 (GEMINI I) és az EFC16034 (GEMINI II) randomizált, kettősvak, a gyógyszerformára nézve is kettősvak („double-dummy”), aktív kontrollos vizsgálatok során teriflunomidot alkalmaztak relapszáló sclerosis multiplexben (RSM) szenvedő betegeknél. A bevont betegek körülbelül 99%-ánál RISM-et, és körülbelül 1%-ánál SPSM-et diagnosztizáltak. Az elsődleges célkitűzést, ami évesített relapszusarány (annualised relapse rates [ARR]) szignifikáns javulása volt a teriflunomidhoz képest, egyik vizsgálat sem érte el. A mindkét vizsgálatból származó, előre meghatározott összesített adatelemzés 29%-os relatív kockázatsökkenést mutatott a 6 hónapos igazolt mozgáskorlátozottságra (Confirmed Disability Worsening [CDW]) a tolebrutinib esetében a teriflunomidhoz képest (relatív házárd=0,71; [95%-os CI: 0,53; 0,95], ahol a 6 hónapos CDW események 77,9%-ánál a progresszió a relapszus aktivitásától független volt, amit úgy határoztak meg mint az igazolt relapszus (adjudicated relapse) hiánya a mozgáskorlátozottság progressziójának kezdete előtti vagy utáni 90 napban.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a tolebrutinib vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől sclerosis multiplex kezelésében, a gyermekgyógyászati vizsgálati tervben (Paediatric Investigation Plan –PIP) foglaltaknak megfelelően szabályozva (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A tolebrutinib farmakokinetikáját egészséges alanyoknál és SM-ben szenvedő betegeknél is vizsgálták. A tolebrutinib átlagos maximális plazmakoncentrációja (C_{max}) és AUC értékei magasabbak voltak, mint az 5 és 60 mg közötti dózisokkal arányos dózisok, de közel voltak az 60 és 300 mg közötti dózisokkal arányos dózisokhoz. Az étkezés közben 60 mg ajánlott napi dózissal a tolebrutinib átlagos dinamikus egyensúlyi állapotbeli (variációs együttható [coefficient of variation, CV], szórás az átlag százalékában kifejezve) koncentrációja 29,6 (60%) ng×óra/ml, a maximális plazmakoncentrációja (C_{max}) pedig 9,94 (62%) ng/ml volt, az M2 metabolit esetében pedig átlagos dinamikus egyensúlyi állapotbeli koncentráció 84,6 (62%) ng×óra/ml, a C_{max} pedig 27,5 (59%) ng/ml volt. Az M2 metabolit az anyavegyületnél 2,4-6,5-szer magasabb expozícióval kering, és nanomolos szinten hasonló kovalens kötődési erősséget mutat a BTK-n, mint a tolebrutinib.

Felszívódás

A tolebrutinib abszolút orális biohasznosulása 10,3% volt étkezés közbeni egyszeri, *per os* 60 mg dózissal, ez kétszeres emelkedést jelent az éhomi állapothoz képest. Az egyszeri, étkezés közbeni, orális 60 mg-os dózis alkalmazása a tolebrutinib expozíció 1,77-szeres emelkedését eredményezte, míg az M2 metabolit expozíció nem emelkedett. A tolebrutinib és az M2 C_{max} -értékének eléréséig eltelt medián idő körülbelül 1,3 óra volt minden vizsgált populációban.

Eloszlás

A tolebrutinib eloszlási térfogata dinamikus egyensúlyi állapotban körülbelül 255 l volt. A tolebrutinib *in vitro* nem kötött frakciója 11,1–12,5% között, míg az M2 metabolité 8,65–38% között volt. Egészséges alanyoknál a tolebrutinib és az M2 metabolitja bejutott a cerebrospinalis folyadékba (CSF). Az átlagos CSF/plazma aránya a tolebrutinibnél legfeljebb 1,16, az M2 metabolitnál pedig legfeljebb 0,45 volt.

Biotranszformáció

A tolebrutinibet elsősorban a CYP2C8, kisebb mértékben a CYP3A4 metabolizálja. Az M2 metabolit a tolebrutinibből kizárólag a CYP2C8 útján képződik, és elsősorban a CYP3A4/5, kisebb mértékben a CYP2D6 metabolizálja. Az M2 metabolit az anyavegyületnél 2,4-6,5-szer magasabb expozícióval kering, és nanomolos szinten hasonló kovalens kötődési erősséget mutat a BTK-n, mint a tolebrutinib.

Elimináció

300 mg-os egyszeri dózisok és 240 mg-os ismételt dózisok után a tolebrutinib és az M2 terminális felezési ideje hasonló (4,4–7,8 óra) volt. Az egyszeri és ismételt napi egyszeri adagolás után nem változott a dózistól függően, és az ismételt adagolás után nem volt mérhető akkumuláció.

Kiválasztás

Egészséges alanyoknál egyszeri 60 mg radioaktív izotóppal jelölt tolebrutinib dózist követően az adag több mint 90%-a 216 órán belül kiürült, a radioaktivitás többsége (85%) 72 órán belül távozott. A

dózis 78%-a széklettel, 14%-a pedig a vizelettel ürült ki. Változatlan formában a radioaktív izotóppal jelölt tolebrutinib dózis 3,8%-a ürült ki a széklettel, a vizeletben pedig nem volt ilyen forma.

Különleges betegcsoportok jellemzői

Nem, testtömeg, rassz és idők

A betegeknél megfigyelt farmakokinetikai koncentrációk leíró statisztikája alapján, a nem, az életkor (18–76 év közötti tartomány), a testtömeg (37–143 kg közötti tartomány) és a rassz nem volt jelentős hatással a tolebrutinib farmakokinetikájára.

Vesekárosodás

A súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő, nem dializált betegeknél (GFR kevesebb, mint 30 ml/perc) egyszeri, szájon át, étkezés után alkalmazott 60 mg tolebrutinib dózis után, a résztvevőknél a teljes és a nem kötött tolebrutinib C_{max} és AUC értékei kissé magasabbak ($\leq 1,6$ -szoros) voltak a normál vesefunkciójú betegekhez képest. A teljes és a nem kötött M2 C_{max} értékek hasonlóak, az AUC értékek pedig kissé magasabbak voltak ($\leq 1,2$ -szeres). Súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegekre vonatkozóan nagyon kevés adat áll rendelkezésre. A tolebrutinibet nem vizsgálták dialízisre szoruló betegeknél (lásd 4.2 pont).

Májkárosodás

Enyhe fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél a 60 mg tolebrutinib egyszeri, étkezés után alkalmazott orális dózisát követően a tolebrutinib AUC és az M2 AUC értékek hasonlóak (0,87–1,26-szoros közöttiek) voltak. Nem végeztek formális vizsgálatokat a közepes vagy súlyos fokú májkárosodás tolebrutinib farmakokinetikájára gyakorolt hatásaival kapcsolatban. A tolebrutinib ellenjavallt közepes vagy súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél, és azoknál a betegeknél, akiknél a kiindulási szérum GPT vagy GOT értéke nagyobb, mint az ULN 1,5-szerese, az alkalikus foszfatáz értéke nagyobb, mint az ULN 2-szerese (kivéve, ha ennek oka krónikus májbetegség és a beteg állapota stabil) vagy az összbilirubin értéke nagyobb, mint az ULN 1,5-szerese (kivéve, ha kiváltó ok Gilbert-szindróma vagy nem májjal kapcsolatos rendellenesség) (lásd 4.2, 4.3 és 4.4 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Ismételt adagolású dózistoxicitás

Patkányoknál dóziskorlátozó toxicitást figyeltek meg a 6 hónapig tartó *per os* tolebrutinib toxicitási vizsgálatban, ami immunrendszerre gyakorolt hatások (csökkent antigénválasz és rectalis parazitákra való fokozott hajlam), különböző szövetekben és szervekben fellépő vérzés (beleértve az intraocularis vérzés) és a bőrelváltozások formájában nyilvánult meg. A hasnyálmirigy mikroszkópos leletei (fibrosis, krónikus gyulladás és vérzések) korrelálnak a BTK-gátlók fajspecifikus hasnyálmirigy-toxicitásával patkányoknál. Általában véve toxicitást figyeltek meg a legalacsonyabb beadott dózisznál, amely megfelelt az ajánlott maximális humán dózis (maximum recommended human dose, MRHD) dinamikus egyensúlyi állapotbeli AUC 23-szorosának hím és 29-szeresének nőstény patkányoknál.

Egy különálló, 6 hónapig tartó toxicitási vizsgálatban, amelyben M2 metabolitot adagoltak patkányoknak szájon át, a tolebrutinibhez hasonló toxicitást figyeltek meg a legalacsonyabb beadott dózisznál, ami az ajánlott maximális humán dózisban adott tolebrutinibből képződött M2 dinamikus egyensúlyi állapotbeli AUC érték 6-szorosának felelt meg hím és a 12-szeresének a nőstény patkányoknál.

Egy, 2 évig tartó, patkányokkal végzett karcinogenitási vizsgálatban, bőrelváltozások, immunrendszeri hatások, és hasnyálmirigyre gyakorolt hatások jelentek meg a legalacsonyabb beadott dózisznál, ami megfelelt az ajánlott maximális humán dózisznál a dinamikus egyensúlyi állapotbeli AUC 1,2-szeresének hím és 4,4-szeresének nőstény patkányoknál. Hím patkányoknál az ajánlott maximális humán dózis dinamikus egyensúlyi állapotbeli AUC 10-szeresének megfelelő expozíciónál fokozott mortalitás fordult elő, különösen a súlyos intraocularis vérzések miatti korai eutanázia miatt. Ezek az

eredmények együttesen azt jelzik, hogy a tartós tolebrutinib-kezelés a toxicitás expozíciós határát a klinikailag releváns tartományhoz közelítheti.

A kutyákon végzett, 9 hónapig tartó tolebrutinib toxicitási vizsgálatban az ajánlott maximális humán dózis dinamikus egyensúlyi állapotbeli AUC legalább 15-szörösénél több szervben is megfigyelték a vérzési hajlam nemkívánatosnak nem tekintett fokozódását.

Genotoxikus és karcinogén potenciál

A hagyományos *in vitro* és *in vivo* vizsgálatok alapján nem figyeltek meg genotoxikus vagy karcinogén potenciált sem a tolebrutinib, sem pedig az M2 metabolit esetében.

Reproduktív toxicitás

Patkányoknál és nyulaknál nem figyeltek meg a tolebrutinib reproduktív, embryo-foetalis és pre-/posztnatális fejlődésre gyakorolt hatását a humán expozíciót kellően meghaladó expozíció (az ajánlott maximális humán dózis dinamikus egyensúlyi állapotbeli AUC 100-szorosa) esetén sem.

Ugyanakkor, dóziszfüggő nyelvsont csontosodási zavart figyeltek meg klinikailag releváns M2 metabolit expozíciónál a tolebrutinib embryo-foetalis fejlődésre gyakorolt hatását vizsgáló, nyulakkal végzett vizsgálatban (az ajánlott maximális humán dózisban adott tolebrutinibből képződött M2 dinamikus egyensúlyi állapotbeli AUC érték 1,3-szerese). Ennek humán jelentősége nem ismert.

Klinikailag releváns expozíciók esetén, az M2 metabolit közvetlen *per os* alkalmazást követően nem észleltek biológiai szempontból jelentős hatást a termékenységi és a pre- és posztnatális fejlődési vizsgálatokban patkányoknál.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

laktóz-monohidrát
mikrokristályos cellulóz
hipromellóz
kroszpovidon (A típus)
magnézium-sztearát

Tablettabevonat

hipromellóz
titán-dioxid
sárga vas-oxid (E172)
vörös vas-oxid (E172)
makrogol – polietilén-glikol (400)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

7, 28 és 98 filmtablettát tartalmazó dobozokba csomagolt (7 vagy 28 filmtablettát tartalmazó) poliamid/alumínium/poli(vinil-klorid) – alumínium buboréksomagolás kartontárcában.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250, Gentilly
Franciaország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések**

A Cenfriki tagállamokban történő bevezetése előtt a forgalomba hozatali engedély jogosultjának (MAH) egyeztetnie kell a nemzeti illetékes hatósággal az oktatási program tartalmáról és formátumáról, beleértve a kommunikációs eszközöket, a terjesztés módjait és a program minden egyéb aspektusát.

Az oktatási program célja a gyógyszer okozta májkárosodás (drug-induced liver injury, DILI) kockázatának minimalizálása.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy az összes tagállamban, ahol a Cenrifki-t forgalmazzák, minden egészségügyi szakember, aki várhatóan felírja vagy expedálja, és minden beteg, aki várhatóan alkalmazni fogja a Cenrifki-t hozzáférjen vagy megkapja a következő oktatóanyagot:

- Egészségügyi szakembereknek szóló oktatóanyagok
- Betegeknek szóló oktatóanyagok

1. Egészségügyi szakembereknek szóló oktatóanyagok:

- Alkalmazási előírás (SmPC).
- Felíró orvosoknak szóló útmutató.

1.1. Felíró orvosoknak szóló útmutató:

A **Felíró orvosoknak szóló útmutató** a következő kulcselemeket kell, hogy tartalmazza:

- Az ellenjavallatok listája.
- A DILI kockázatára, monitorozására és kezelésére vonatkozó releváns információk:
 - Háttérinformációk:
 - o Klinikailag jelentős DILI-ről számoltak be a tolebrutinibbel végzett 3. fázisú klinikai vizsgálatokban. Egy betegnél májelégtelenség is jelentkezett, amely miatt transzplantációra volt szükség, és ezt követően a beteg transzplantáció utáni szövődmény miatt meghalt.
 - o Emelkedett szérum glutamát-piruvát-transzamináz-szint (GPT) előfordulása a klinikai vizsgálatokban, összhangban az alkalmazási előírással.
 - o A tolebrutinib-kezelés megkezdésétől számított 12 héten belül jelentkezett összes olyan eset, amikor a GPT-szint a normál tartomány felső határának (upper limit of normal, ULN) >20-szorosa volt, vagy az GPT-szint az ULN >3-szorosa volt és ezzel egyidejűleg a bilirubinszint az ULN >2-szerese volt.
 - o Indokolt a heti monitorozás az első 12 hétben.
 - A kezelés megkezdése:
 - o A szérum transzamináz- és összbilirubin-szinteket ellenőrizni kell a tolebrutinib-kezelés megkezdése előtt, majd az első 12 hétben hetente, a 4–12. hónapban havonta, majd a 12. és 24. hónap között 6 havonta:
 - ~ Mérlegelni kell a további monitorozást, ha a tolebrutinibet más potenciálisan hepatotoxikus gyógyszerekkel együtt alkalmazzák.
 - A kezelés során:
 - o Májműködési zavarra utaló emelkedett transzamináz-szintek, és tünetek kezelésekor javasolt intézkedéseket kell követni (beleértve a terápiamódosításokat is).
 - o Kerülni kell a potenciálisan hepatotoxikus gyógynövény-készítmények vagy étrend-kiegészítők alkalmazását.
- A betegnek átadandó, fontos információk:
 - Adja át a betegnek a betegeknek szóló útmutatót, és mondja el azt is, hogy egy betegkártya is van a gyógyszer dobozában, és hogy ezt a kártyát a kezelés során a beteg mindig tartsa magánál.
 - Tájékoztassa a beteget, hogy fontos a szérum transzamináz- és az összbilirubinszinteket ellenőrizni a tolebrutinib-kezelés megkezdése előtt, majd a kezelés első 12 hetében hetente, a 4–12. hónapjában havonta, majd a 12–24. hónapja között 6 havonta.
 - Tájékoztassa a beteget a DILI jeleiről és tüneteiről.
 - Tájékoztassa a beteget arról, hogy emelkedett májenzimszintek esetén értesítenie kell a gyógyszert felíró orvost.
 - Tájékoztassa a beteget arról, hogy a DILI jeleinek észlelése esetén értesítenie kell a gyógyszert felíró orvost.
 - Tájékoztassa a beteget arról, hogy azonnal értesítse a gyógyszert felíró orvost, ha kimaradt egy májfunkciós vizsgálat.
 - Tájékoztassa a beteget arról, hogy a kezelés ideje alatt ne alkalmazzon potenciálisan hepatotoxikus gyógynövény-készítményeket és étrend-kiegészítőket sem.

2. Betegeknek szóló oktatóanyagok

- Betegtájékoztató
- Betegeknek szóló útmutató
- Betegkártya

2.1. Betegeknek szóló útmutató:

A Betegeknek szóló útmutató a következő kulcselemeket kell, hogy tartalmazza:

- Ajánlás, hogy a beteg olvassa el a betegtájékoztatót és a betegeknek szóló útmutatót a kezelés megkezdése előtt.
- A DILI kockázatának leírása.
- A DILI jeleinek és tüneteinek leírása.
- Annak leírása, hogy mik a legfontosabb teendők a DILI jeleinek és tüneteinek jelentkezésekor.
- Annak leírása, hogy a szérum transzamináz- és összbilirubinszinteket fontos ellenőrizni a tolebrutinib-kezelés megkezdése előtt, majd a kezelés első 12 hetében hetente, a 4–12. hónapjában havonta, majd a 12. és 24. hónapja között 6 havonta.
- A gyógyszert felíró orvost azonnal tájékoztatni kell, ha kimaradt egy májfunkciós vizsgálat.

2.2. Betegkártya:

A betegkártya (a gyógyszer dobozában található a betegtájékoztatóval együtt) összhangban van a kísérőiratokkal és a következő kulcselemeket kell, hogy tartalmazza:

- Emlékeztető a beteg számára, hogy a tolebrutinib súlyos májkárosodást okozhat, ezért a májfunkciót rendszeresen, szigorúan ellenőrizni kell.
- A tünetek lehetnek: fáradtság, hányinger, hányás, hasi fájdalom, láz, bőrkütiés vagy viszketés, étvágytalanság vagy étel iránti érdeklődés elvesztése, sötét színű vizelet, vagy a bőr vagy a szemfehérje sárgás elszíneződése.
- Májproblémákra utaló tünetek jelentkezése esetén azonnal kérjen orvosi segítséget.
- A gyógyszert felíró orvos elérhetőségei.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Cenrifki 60 mg filmtabletta
tolebrutinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

60 mg tolebrutinibet tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

7 db filmtabletta
28 filmtabletta
98 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU1/25/2011/001 (7 filmtabletta)
EU/1/25/2011/002 (28 filmtabletta)
EU/1/25/2011/003 (98 filmtabletta)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Cenrifki 60 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONTÁRCA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Cenrifki 60 mg filmtabletta
tolebrutinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

60 mg tolebrutinibet tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

7 db filmtabletta

28 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

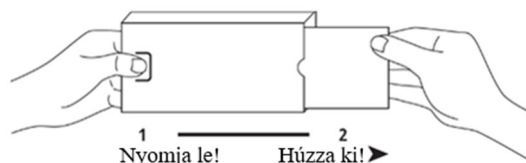
Szájon át történő alkalmazásra.

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Felnyitás módja:

Nyomja le a csomagolást az 1-essel jelölt helyen és ezzel egy időben a 2-nél fogva húzza ki.

Nyomja le, és tartsa lenyomva.
Húzza ki a buboréksomagolást.



6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU1/25/2011/001 (7 filmtabletta)
EU/1/25/2011/002 (28 filmtabletta)
EU/1/25/2011/003 (98 filmtabletta)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Cenrifki 60 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Cenrifki 60 mg filmtabletta
tolebrutinib

Szájon át történő alkalmazásra.

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Sanofi Winthrop Industrie

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Naptári napok

Hétfő

Kedd

Szerda

Csütörtök

Péntek

Szombat

Vasárnap

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS ALUMÍNIUM FÓLIACSÍKJA

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Cenrifki 60 mg filmtabletta
tolebrutinib

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Sanofi Winthrop Industrie

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA <DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA>

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Betegkártya

A kártya eleje

Betegkártya – Cenrifki (tolebrutinib)

Ez a kártya fontos információkat tartalmaz a tolebrutinibről. **Mindig tartsa magánál.**
Az alkalmazás előtt figyelmesen olvassa el betegtájékoztatót és a betegeknek szóló útmutatót.

Ez a gyógyszer súlyos májproblémákat okozhat. Kezelőorvosának ellenőriznie kell, hogy az Ön mája jól működik-e. A következő időközönként kell vérvizsgálatokat végezni Önnél:

- **A kezelés megkezdése előtt**
- A kezelés első 12 hetében **hetente egyszer,**
- A kezelés 4–12. hónapjában **havonta,**
- A kezelés 12. és 24. hónapja között **6 havonta.**

További gyógyszerbiztonsági információkért olvassa el betegtájékoztatót.

A kártya hátoldala

Májproblémák jelei és tünetei:

Azonnal jelezze kezelőorvosának, ha olyan tüneteket tapasztal, mint fáradtság, hányinger, hányás, hasi fájdalom, láz, bőrkiütés vagy viszketés, étvágytalanság vagy étel iránti érdeklődés elvesztése, sötét színű vizelet, vagy a bőr vagy a szemfehérje sárgás elszíneződése.

Egyéb gyógyszerek, beleértve az étrend-kiegészítőket is:

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, különösen azokról, amelyek befolyásolhatják a májműködést, beleértve a gyógynövény-készítményeket és az étrend-kiegészítőket is. Ha bizonytalan, beszéljen kezelőorvosával.

Felíró orvos neve:

Felíró orvos telefonszáma:

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Cenrifki 60 mg filmtabletta tolebrutinib

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Cenrifki és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Cenrifki szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Cenrifki-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Cenrifki-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Cenrifki és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Cenrifki egy tolebrutinib nevű hatóanyagot tartalmaz. Ez egy úgynevezett proteinkináz-gátló, amely az immunrendszert módosító anyag.

A Cenrifki-t a másodlagos progresszív szklerózis multiplex (SPSM) kezelésére alkalmazzák olyan felnőtteknél, akiknél az elmúlt 2 évben nem jelentkezett a betegség fellángolása (relapszus).

A szklerózis multiplex (SM) a központi idegrendszert érinti, különösen az agyban és a gerincvelőben lévő idegeket. SM-ben az immunrendszer (a szervezet védekezőrendszere) nem működik megfelelően, és tévedésből megtámadja az idegrostokat borító védőréteget (az úgynevezett mielinhüvelyt). Ez gyulladást okoz, és megakadályozza az idegek megfelelő működését. A másodlagos progresszív szklerózis multiplexet (SPSM) a betegségnek egy olyan stádiumaként írják le, amelyben a kezdeti visszaesést (relapszáló SM-et) követően az idegrendszer működése fokozatosan, folyamatosan romlik és a mozgáskorlátozottság is fokozódik.

Bár a Cenrifki hatóanyagának, a tolebrutinibnek a hatásmódja nem teljesen világos, úgy gondolják, hogy a központi idegrendszerben lévő bizonyos immunsejteket, más néven B-sejteket és mikrogliait célozza meg. Ez várhatóan csökkenti az immunrendszer aktiválódását, és megelőzi az SM által okozott gyulladást, ezáltal lassítja a betegség előrehaladását.

2. Tudnivalók a Cenrifki szedése előtt

Ne szedje a Cenrifki-t:

- ha allergiás a tolebrutinibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha közepes vagy súlyos fokú májproblémái vannak
- ha az immunrendszere súlyosan legyengült (pl. szerzett immunhiányos szindrómája [AIDS], csontvelő-betegsége vagy súlyos, nem kontrollált fertőzése van).

Ha nem biztos a fentiek valamelyikében, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Cenrifki szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével

- ha májbetegségben szenved
- ha más olyan gyógyszert szed vagy tervez szedni, amely befolyásolhatja a májműködést, különösen a Cenrifki-kezelés első 12 hetében. Előfordulhat, hogy kezelőorvosa mérlegelni fogja, milyen egyéb gyógyszeres kezelési lehetőségek vannak, az ilyen gyógyszerek alkalmazása helyett.
- ha gyógynövény-készítményeket vagy étrend-kiegészítőket szed, vagy tervez szedni. Ezek hatással lehetnek az Ön májműködésére, ezért kerülnie kell ezek alkalmazását a Cenrifki-kezelés alatt.
- ha fertőzése van, vagy nem tudja leküzdeni a fertőzéseket (lásd 2. pont „Fertőzések”).
- ha védőoltást fog kapni (lásd 2. pont: „Védőoltások”).
- ha vérzési rendellenessége van, nemrégiben műtéten esett át vagy elő van jegyezve műtetre, vagy olyan gyógyszert szed, ami növelheti a vérzés kockázatát (lásd 2. pont: „Egyéb gyógyszerek és a Cenrifki”).
- ha kórtörténetében szabálytalan szívverés, különösen pitvarfibrilláció szerepel.
- ha önkárosító vagy öngyilkossági gondolatai vannak vagy voltak. Ilyen gondolatok előfordulása esetén Ön vagy gondozója azonnal forduljon a kezelőorvoshoz.
- ha olyan gyógyszereket szed, amelyek befolyásolhatják a Cenrifki koncentrációját a vérben (lásd 2. pont: „Egyéb gyógyszerek és a Cenrifki”)

Ez a gyógyszer májkárosodást okozhat, különösen a kezelés első 12 hétben. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha olyan jeleket észlel, amelyek májproblémákra utalhatnak, mint például:

- fáradtság
- hányinger
- hányás
- hasi fájdalom
- láz
- bőrkiütés vagy viszketés
- étvágytalanság vagy az ételek iránti érdeklődés elvesztése
- sötét vizelet
- a bőr vagy a szemfehérje sárgás elszíneződése (sárgaság)

A májproblémák kockázatának csökkentése érdekében a kezelőorvosa laboratóriumi vérvizsgálatot fog kérni a májműködés ellenőrzésére az alábbiak szerint:

- mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert,
- miután elkezdte szedni ezt a gyógyszert,
 - az első 12 hétben hetente egyszer,
 - majd a 4–12. hónapban havonta,
 - majd a 12. hónaptól a 24. hónapig 6 havonta,
 - ezt követően kezelőorvosa el fogja mondani, hogy mikorra ütemezzék a további laboratóriumi vérvizsgálatokat, és milyen gyakran kell elvégezni azokat.

Ha kóros májfunkciós eredmények miatt abba kellett hagynia a Cenrifki-kezelést, vagy ha a kezelés egy évig vagy annál hosszabb ideig szünetelt, akkor a Cenrifki-kezelés újraindításakor a fent leírt ütemezés szerint ismét szükségesek a laboratóriumi vérvizsgálatok.

Ha kihagyott egy tervezett laboratóriumi vérvizsgálatot, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, és a lehető leghamarabb ütemezzék be a vérvizsgálatot.

Fertőzések

- A Cenrifki-kezelés megkezdése előtt beszéljen kezelőorvosával, ha fertőzése van, vagy nem tudja leküzdeni a fertőzéseket. A Cenrifki növelheti a fertőzések kialakulásának esélyét. Ha éppen zajló fertőzése van, akkor tilos elkezdeni a Cenrifki szedését addig, amíg a fertőzés el nem múlik.
- Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a Cenrifki-kezelés során fertőzésre utaló jeleket vagy tüneteket, például köhögést, lázat, orrdugulást vagy orrfolyást, torokfájást vagy fejfájást észlel. Kezelőorvosa meg fogja Önt vizsgálni, és ha súlyos fertőzése van, akkor előfordulhat, hogy átmenetileg abba kell hagynia a kezelést.
- Az immunrendszert gyengítő gyógyszerek (például az immunszuppresszánsok), növelhetik a fertőzések kockázatát, ha a Cenrifki-vel együtt alkalmazzák őket (lásd 2. pont: „Egyéb gyógyszerek és a Cenrifki”). Kezelőorvosa el fogja mondani, hogy mi a legmegfelelőbb eljárás, ha ilyen gyógyszereket kell szednie a Cenrifki-kezelés alatt.

Védőoltások

- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha bármilyen védőoltást kapott a közelmúltban vagy a közeljövőben kapni fog.
- A Cenrifki-kezelés alatt nem kaphat élő vagy élő, gyengített vakcinákkal történő védőoltásokat, mivel ez növelheti a fertőzések kialakulásának esélyét (lásd 2. pont: „Egyéb gyógyszerek és a Cenrifki”).
- Ha élő vagy élő, gyengített kórokozót tartalmazó védőoltást kell kapnia, azt legalább 2 hónappal a Cenrifki-kezelés megkezdése előtt kell megkapnia.
- A Cenrifki befolyásolhatja a nem élő kórokozót tartalmazó védőoltás hatásosságát. Kezelőorvosa javasolhatja, hogy a Cenrifki-kezelés megkezdése előtt kapja meg az összes ajánlott, nem élő kórokozót tartalmazó védőoltást.

Betegeknek szóló útmutató

Kezelőorvosa át fog adni Önnek egy betegeknek szóló útmutatót, ami fontos biztonságossági információkat tartalmaz, amikről tudnia kell a Cenrifki-kezelés során. Fontos, hogy elolvassa ezt az útmutatót.

Betegkártya

A betegkártya a gyógyszer dobozában található. Figyelmesen olvassa el ezt a kártyát és a kezelés során mindig tartsa magánál, és mutassa meg az ellátásában részt vevő minden egészségügyi szakembernek.

Gyermekek és serdülők

A gyógyszer 18 évesnél fiatalabb gyermekeknek és serdülőknek nem adható. A Cenrifki biztonságosságát és hatásosságát nem igazolták.

Egyéb gyógyszerek és a Cenrifki

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ide tartoznak a vényköteles gyógyszerek, a vény nélkül kapható gyógyszerek, a gyógynövénykészítmények és az étrend-kiegészítők is. A Cenrifki befolyásolhatja más gyógyszerek hatását, és más gyógyszerek befolyásolhatják a Cenrifki hatását. Az esetlegesen májkárosodást okozó gyógyszerek, gyógynövénykészítmények vagy étrend-kiegészítők növelhetik a májkárosodás esélyét, ha Cenrifki-vel együtt alkalmazzák őket (lásd 2. pont „Figyelmeztetések és óvintézkedések”).

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát (a gyógyszer alkalmazása előtt), ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi vagy szedte a közelmúltban.

Gyógyszerek, amelyek növelhetik a Cenrifki vérben lévő mennyiségét, ami növelheti a mellékhatások kockázatát. Például:

- Gemfibrozil – a koleszterinszint csökkentésére alkalmazott gyógyszer
- Deferazirox – vastúlterhelés kezelésére alkalmazott gyógyszer
- Letermovir – a vírusfertőzések megelőzésére alkalmazott gyógyszer csontvelő-transzplantáció után
- Szelpercatinib – bizonyos ráktípusok kezelésére alkalmazott gyógyszer

Gyógyszerek, amelyek csökkenthetik a Cenrifki vérben lévő mennyiségét, ami csökkentheti a Cenrifki hatásosságát. Például:

- Orbáncfű – a depresszió kezelésére alkalmazott gyógynövény-készítmény
- Rifampicin, nafcillin – bakteriális fertőzések kezelésére alkalmazott antibiotikumok
- Karbamazepin, fenitoin – epilepszia és idegfájdalom kezelésére alkalmazott gyógyszerek
- Efavirenz, Etravirin – HIV-fertőzés kezelésére alkalmazott gyógyszerek
- Bozentán – a tüdő ereiben lévő magasvérnyomás kezelésére alkalmazott gyógyszer

Vérhígító gyógyszerek, amelyek növelhetik a vérzés kockázatát. Például:

- Warfarin, heparin, apixabán, rivaroxabán, edoxabán – vérrögök megelőzésére szolgáló gyógyszerek (véralvadásgátlók)
- Klopidogrel, tikagrelor, prazugrel – olyan gyógyszerek, amelyek megakadályozzák a vérlemezkék összetapadását (vérlemezkegátló szerek)

Gyógyszerek, amelyek növelhetik a fertőzések kockázatát. Például:

- Az immunrendszert gyengítő gyógyszerek – immunszuppresszánsok, például mikofenolát-mofetil, ciklofoszfamid vagy azatioprin, valamint gyulladás kezelésére szolgáló gyógyszerek, például betegségmódosító reumaellenes gyógyszerek (DMARD-ok) vagy kortikoszteroidok tartós alkalmazása (lásd 2. pont: „Fertőzések”).
- Élő vagy élő, gyengített kórokozót tartalmazó védőoltások – például bárányhimlő elleni, szájon át alkalmazott gyermekbénulás (polio) elleni, vagy orron keresztül alkalmazott influenza elleni védőoltások (lásd 2. pont „Védőoltások”).

Gyógyszerek, amelyek vérszintje emelkedhet a Cenrifki alkalmazása során, ami növelheti az ezen gyógyszerekkel kapcsolatos mellékhatások kockázatát. Óvatosan kell eljárni, amikor a Cenrifki-vel egyidejűleg ezeket a gyógyszereket szedi. Példák:

- Ciklosporin és takrolimus – az immunreakció csökkentésére és a szervkilökődés megelőzésére alkalmazott gyógyszerek
- Digoxin – rendellenes szívritmus vagy kóros szív működés kezelésére használt gyógyszer

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A Cenrifki terhesség alatti alkalmazásáról embereknél korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. A születendő gyermekre gyakorolt kockázat nem zárható ki teljes mértékben, ezért a Cenrifki alkalmazása nem ajánlott terhesség alatt és olyan fogamzóképes nőknél, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

Nem ismert, hogy a Cenrifki átjut-e az anyatejbe. A szoptatott csecsemőkre gyakorolt kockázat nem zárható ki. Ha Ön szoptat vagy szoptatást tervez, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert. Önnek és kezelőorvosának el kell dönteni, hogy Ön szoptasson-e a kezelés alatt, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, és a kezelés előnyét az Ön szempontjából.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Cenrifki várhatóan nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A Cenrifki laktózt tartalmaz

A Cenrifki laktózt (egyfajta cukrot) tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni a Cenrifki-t?

A Cenrifki-kezelést a szklerózis multiplex kezelésében jártas orvosnak kell elkezdenie és felügyelnie.

Ezt a gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A Cenrifki tablettá formájában érhető el, amit szájon át kell bevenni. Az ajánlott adag 60 mg naponta egyszer étkezés közben, lehetőleg minden nap ugyanabban az időpontban. Kezelőorvosa a Cenrifki-kezelés előtt és alatt ellenőrizni fogja az Ön májműködését. A májfunkciós vizsgálatok eredményeitől függően a kezelést ideiglenesen vagy véglegesen le is állíthatják.

Ha az előírtnál több Cenrifki-t vett be

Ha túl sok Cenrifki-t vett be, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Ha elfelejtette bevenni a Cenrifki-t

Az adagot a lehető leghamarabb, ugyanazon a napon vegye be. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Cenrifki szedését

Ne hagyja abba a Cenrifki szedését, és ne változtassa meg az adagolást anélkül, hogy előbb megbeszélne kezelőorvosával. Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások:

A Cenrifki májkárosodást okozhat (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet).

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha olyan tüneteket tapasztal, mint fáradtság, hányinger, hányás, hasi fájdalom, láz, bőrkiütés vagy viszketés, étvágytalanság vagy étel iránti érdeklődés elvesztése, sötét vizelet, vagy a bőr vagy a szemfehérje sárgás elszíneződése.

A Cenrifki növelheti a fertőzések kialakulásának valószínűségét (10 betegből több mint 1-et érinthet).

Ez a gyógyszer mellkasi fertőzést (hörgőgyulladás) vagy tüdőgyulladást (pneumónia) okozhat. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha fertőzésre utaló tünetei vannak, például köhögés, láz, orrdugulás vagy orrfolyás, torokfájás és fejfájás.

Egyéb mellékhatások:

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1-et érinthet)

- COVID-19-fertőzés

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- Influenzavírus-fertőzés
- Apró vörös vagy lila foltok, amelyek pontszerű bevérzések a bőrön (petechiák).
- A véraláfutások kialakulásának megnövekedett esélye
- Hasi fájdalom
- Erős menstruációs vérzés
- Véraláfutás (zúzódás)

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Cenrifki-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon, kartontárcán és a buborékcsoomagoláson is feltüntetett lejárati idő {EXP} után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Cenrifki?

A készítmény hatóanyaga a tolebrutinib. 60 mg tolebrutinibet tartalmaz filmtablettaként. Egyéb összetevők: laktóz-monohidrát, mikrokristályos cellulóz, hipromellóz, kroszpovidon (A típus), magnézium-sztearát, titán-dioxid, sárga vas-oxid (E172), vörös vas-oxid (E172), makrogol – polietilén-glikol (400) (lásd 2. pont: „A Cenrifki laktózt tartalmaz”).

Milyen a Cenrifki külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Narancssárga, csepp alakú, 12,7 mm hosszú filmtabletta, egyik oldalán „60” mélynyomással.

A gyógyszere a következő kiszerezésekben kapható:

7 db filmtabletta 1 db alumínium-alumínium buborékcsoomagolást tartalmazó kartontárcában.

28 db filmtabletta 2 db (egyenként 14 tablettát tartalmazó) alumínium-alumínium buborékcsoomagolást tartalmazó kartontárcában.

98 db filmtabletta 7 db (egyenként 14 tablettát tartalmazó) alumínium-alumínium buborékcsoomagolást tartalmazó kartontárcában.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250, Gentilly
Franciaország

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.