

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a vigilancia adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cenrifki 60 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 60 mg de tolebrutinib.

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 140 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, vea sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película

Comprimidos de color naranja, en forma de gota, de 12,7 mm de longitud, con la inscripción “60” grabada en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Cenrifki está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP), sin recaídas en los 2 últimos años (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento lo debe iniciar y supervisar un médico con experiencia en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

Posología

La dosis recomendada es de 60 mg por vía oral una vez al día con una comida. La monitorización hepática se debe realizar antes y durante el tratamiento (ver secciones 4.3 y 4.4).

Modificaciones de la dosis por elevaciones de las aminotransferasas

En la Tabla 1 se resumen las recomendaciones para el ajuste de la dosis y la monitorización en los pacientes que desarrollen elevación de las transaminasas durante el tratamiento (ver sección 4.4).

Tabla 1: Modificaciones del tratamiento y monitorización de la elevación de las transaminasas

Alteraciones analíticas	Modificaciones del tratamiento
• ALT[†] o AST[†] >3 veces y ≤5 veces el LSN[†] con síntomas clínicos[‡] O con bilirrubina total concurrente >2 veces el LSN • ALT o AST >5 veces el LSN	• Suspender el tratamiento. • Repetir los análisis cada 2-3 días hasta que ALT o AST muestren tendencia descendente y monitorizar semanalmente hasta que ALT o AST sean inferiores a 1,5 veces el LSN. • Investigar para identificar las causas probables.
	Si se identifica una causa alternativa distinta de lesión hepática inducida por fármacos (DILI, por sus siglas en inglés), se puede considerar reiniciar el tratamiento cuando la ALT o AST disminuyan a menos de 1,5 veces el LSN. Tras reiniciar el tratamiento, si la ALT o AST son superiores a 3 veces el LSN, interrumpir permanentemente el tratamiento.
	Si no se identifica ninguna causa alternativa a la DILI: • suspender permanentemente el tratamiento si se produce cualquiera de los siguientes acontecimientos como evento inicial: - o ALT o AST superior a 8 veces el LSN - o ALT o AST superior a 5 veces el LSN durante más de 2 semanas - o ALT o AST superior a 3 veces el LSN y bilirrubina total superior a 2 veces el LSN • si no se cumplen los criterios anteriores, continúe el tratamiento según lo indicado clínicamente.

[†] ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa; LSN = límite superior normal

[‡] Fatiga, náuseas, vómitos, dolor o sensibilidad abdominal, fiebre, erupción cutánea, anorexia, ictericia y/o eosinofilia

Dosis olvidada

Si se olvida una dosis en el momento previsto del día, tomar la dosis lo antes posible ese mismo día. No duplicar la dosis al día siguiente para compensar una dosis olvidada.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Según estadísticas descriptivas de las concentraciones farmacocinéticas observadas, no es necesario ajustar la dosis en pacientes a partir de 65 años (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Clase A de Child-Pugh), aunque se debe tener precaución al iniciar el tratamiento en estos pacientes. Tolebrutinib está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática de moderada (Clase B de Child-Pugh) a grave (Clase C de Child-Pugh) y en pacientes con niveles basales de ALT o AST séricos superiores a 1,5 × LSN, fosfatasa alcalina superior a 2 × LSN (a menos que se explique por un trastorno hepático crónico estable) o bilirrubina total superior a 1,5 × LSN (a menos que se deba al síndrome de Gilbert o a un trastorno no relacionado con el hígado) (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

Insuficiencia renal

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Existen datos muy limitados en pacientes con insuficiencia renal grave, por lo que los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) deben ser tratados con tolebrutinib solo si el beneficio supera el riesgo y los pacientes deben ser monitorizados estrechamente para detectar signos de toxicidad. No hay datos de pacientes en diálisis (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Cenrifki en niños y adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles.

Forma de administración

Este medicamento es para administración por vía oral. Cenrifki se debe tomar con una comida, preferiblemente a la misma hora cada día. Trague los comprimidos enteros con agua (ver sección 5.2).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave. Pacientes con valores basales de ALT o AST en suero superiores a $1,5 \times \text{LSN}$, fosfatasa alcalina superior a $2 \times \text{LSN}$ (a menos que se explique por un trastorno hepático crónico estable) o bilirrubina total superior a $1,5 \times \text{LSN}$ (a menos que se deba al síndrome de Gilbert o a un trastorno no relacionado con el hígado) (ver secciones 4.2, 4.4 y 5.2).

Pacientes con inmunodeficiencia grave (p. ej., síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), enfermedad de la médula ósea o infecciones activas graves no controladas (ver secciones 4.4 y 4.8).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Lesión hepática inducida por fármacos (DILI, por sus siglas en inglés)

Se han notificado casos de DILI clínicamente significativos, incluida insuficiencia hepática aguda que provocó trasplante y/o muerte, en pacientes tratados con inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton, en ensayos clínicos, incluyendo tolebrutinib (ver sección 4.8). Los pacientes con enfermedad hepática preexistente y los pacientes que toman otros medicamentos hepatotóxicos, suplementos a base de hierbas medicinales o suplementos alimenticios pueden tener un mayor riesgo de desarrollar DILI cuando toman tolebrutinib. Se debe efectuar con precaución el uso concomitante de tolebrutinib con otros medicamentos hepatotóxicos, especialmente durante las primeras 12 semanas de administración, y si es posible se deben considerar opciones alternativas para esos medicamentos. Durante el tratamiento con tolebrutinib, se debe evitar el uso de suplementos a base de hierbas medicinales o en aquellos suplementos alimenticios con potencial hepatotóxico.

Tolebrutinib está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave (ver sección 4.3).

Se deben tomar medidas de seguridad para mitigar el riesgo de lesión hepática grave.

No iniciar el tratamiento con tolebrutinib en pacientes con enfermedad hepática aguda o crónica preexistente, o aquellos con niveles basales de ALT o AST en suero superiores a $1,5 \times \text{LSN}$, fosfatasa alcalina superior a $2 \times \text{LSN}$ (a menos que se explique por un trastorno hepático crónico estable) o bilirrubina total superior a $1,5 \times \text{LSN}$ (a menos que se deba a síndrome de Gilbert o a un trastorno no relacionado con el hígado).

Para mitigar el riesgo de DILI significativa o irreversible, realizar análisis de sangre para ALT, AST, fosfatasa alcalina y bilirrubina antes del inicio y, a continuación, semanalmente durante las 12 primeras semanas y mensualmente en los meses 4 a 12 después del inicio del tratamiento. Entre los meses 12 y 24, realizar monitorización cada 6 meses. A partir de entonces, se podrá realizar una monitorización periódica según esté justificado. Se debe reiniciar la monitorización semanal tras la interrupción del tratamiento debido a transaminasas elevadas o debido a una interrupción del tratamiento de 1 año o más. Monitorizar las transaminasas y la bilirrubina séricas durante el tratamiento, especialmente en pacientes que desarrollen síntomas indicativos de disfunción hepática como fatiga, náuseas, vómitos, dolor o sensibilidad a la palpación en el cuadrante superior derecho del abdomen, fiebre, erupción cutánea, anorexia, o ictericia y/o eosinofilia. Considerar

monitorización adicional cuando Cenrifki se administra con otros medicamentos potencialmente hepatotóxicos. Si se sospecha que tolebrutinib puede inducir DILI, interrumpir el tratamiento. Si es poco probable que se produzcan lesiones hepáticas inducidas por tolebrutinib porque se ha encontrado otra causa probable, se puede considerar la reanudación del tratamiento cuando la ALT o AST disminuye a menos de 1,5 veces el LSN. Suspender temporal o permanentemente el tratamiento si no se identifican causas alternativas de DILI (ver sección 4.2).

Los profesionales sanitarios deben estar familiarizados con los materiales educativos preparados para el manejo del riesgo de DILI, incluida la monitorización de la función hepática. Los prescriptores deben proporcionar la guía del paciente a cada paciente/cuidador y educarlos sobre la importancia del cumplimiento de la monitorización analítica programada, los signos y síntomas de DILI y qué hacer si experimentan signos de DILI. Los prescriptores también deben informar a los pacientes que en el envase se incluye una tarjeta de información para el paciente, y que los pacientes deben llevar esta tarjeta consigo en todo momento durante el tratamiento para poder mostrarla a cualquier otro profesional sanitario implicado en su atención.

Infecciones

Tolebrutinib puede hacer que los pacientes sean más susceptibles a las infecciones. Los pacientes con infecciones agudas o crónicas activas, incluidas las infecciones oportunistas, no deben iniciar el tratamiento hasta que la(s) infección(es) se hayan resuelto. Monitorizar a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección, evaluarlos inmediatamente y tratarlos adecuadamente. Si un paciente desarrolla alguna infección grave, se debe considerar suspender el tratamiento con tolebrutinib y se deben volver a evaluar los beneficios y el riesgo antes de reiniciar el tratamiento. Tolebrutinib está contraindicado en pacientes con inmunodeficiencia grave, enfermedad de la médula ósea o infecciones activas graves no controladas (ver sección 4.3).

Uso concomitante con inmunosupresores

No se ha estudiado la seguridad del uso concomitante de inmunosupresores con tolebrutinib. Sin embargo, se observaron tasas de infección más altas cuando se utilizó tolebrutinib de forma concomitante con inmunosupresores incluyendo corticosteroides. Se debe tener precaución al utilizar otros medicamentos inmunosupresores de forma concomitante con tolebrutinib. Los datos, en sí, no son concluyentes, el uso concomitante de esteroides para el tratamiento sintomático de las recaídas se asoció con un mayor riesgo de infecciones (ver sección 4.5).

Inmunizaciones

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas vivas atenuadas o vivas tras el tratamiento con tolebrutinib. Sin embargo, el uso de vacunas vivas atenuadas o vivas puede conllevar un riesgo de infecciones y por tanto se debe evitar. Si se necesitan vacunas vivas atenuadas o vivas, se deben administrar al menos 2 meses antes de iniciar el tratamiento con tolebrutinib. Debido a su mecanismo de acción sobre la función de las células B, tolebrutinib puede interferir con la respuesta inmune de las vacunas inactivadas. Cuando sea posible, complete todas las vacunaciones inactivadas apropiadas según la edad de acuerdo con las guías de inmunización actuales antes de iniciar el tratamiento con tolebrutinib (ver sección 4.5).

Hemorragias

Se notificaron eventos hemorrágicos en pacientes tratados con tolebrutinib (ver sección 4.8). Los eventos de sangrado más frecuentemente notificados fueron manifestaciones mucocutáneas incluyendo petequias, contusiones, aumento de la tendencia a la formación de hematomas, y sangrado menstrual abundante. La mayoría de los casos fueron leves. Ningún evento de sangrado se asoció con

trombocitopenia. Monitoree a los pacientes para detectar signos y síntomas de sangrado, incluyendo petequias, hematomas y sangrado inusual. Tenga precaución en pacientes con trastornos de la coagulación, disfunción plaquetaria conocida, recuentos plaquetarios por debajo de 150.000/mcL o cuando use tolebrutinib de forma concomitante con anticoagulantes, agentes antiplaquetarios u otros medicamentos que puedan aumentar el riesgo de sangrado (ver sección 4.5). Si no se puede evitar la administración concomitante, aumente la frecuencia de monitorización de signos y síntomas de sangrado. Cuando se planeen intervenciones quirúrgicas, evalúe los beneficios y riesgos de suspender el tratamiento con tolebrutinib durante 3 a 7 días tanto antes como después del procedimiento, considerando la naturaleza de la cirugía y el riesgo de sangrado. Dependiendo de la gravedad del sangrado, interrumpa o discontinúe tolebrutinib y proporcione el tratamiento sintomático apropiado.

Neoplasias malignas

No parece haber un riesgo aumentado de neoplasia maligna con tolebrutinib en la experiencia de los ensayos clínicos. Sin embargo, se han notificado neoplasias malignas primarias y secundarias en pacientes oncológicos tratados con inhibidores de BTK, siendo el tipo más frecuente los cánceres de piel no melanoma.

Fibrilación/aleteo auricular

Se notificó fibrilación/aleteo auricular en pacientes tratados con tolebrutinib. Los pacientes con antecedentes de arritmias cardíacas, particularmente fibrilación/aleteo auricular, y aquellos con factores de riesgo para desarrollar fibrilación auricular (como insuficiencia cardíaca o hipertensión) pueden tener un riesgo aumentado. Monitoree signos y síntomas de fibrilación/aleteo auricular incluyendo palpitaciones, mareos, dificultad para respirar o molestias en el pecho, y maneje según sea apropiado.

Ideación y comportamiento suicida

No se ha establecido una asociación causal entre el tratamiento con tolebrutinib y el aumento del riesgo de ideación y comportamiento suicida; sin embargo, se notificaron casos de ideación y comportamiento suicida en pacientes que recibían tolebrutinib. Se debe aconsejar a los pacientes y cuidadores que estén alerta ante cambios inusuales en el estado de ánimo o comportamiento, o la aparición de pensamientos suicidas, comportamiento o pensamientos sobre autolesión, y que informen inmediatamente de tales síntomas a los profesionales sanitarios.

Interacción con inhibidores moderados o potentes del citocromo CYP2C8

Se espera que el uso de medicamentos que inhiben la actividad de CYP2C8 produzca un aumento de los niveles de tolebrutinib y una disminución de los niveles del metabolito activo M2. Como precaución, se debe evitar el uso concomitante de inhibidores moderados o potentes del CYP2C8 con tolebrutinib (ver sección 4.5).

Interacciones con inductores moderados o potentes de CYP3A/2C8

Se debe evitar el uso concomitante de tolebrutinib con inductores moderados o potentes de CYP3A/2C8. En caso de que se deba utilizar un inductor moderado o potente de CYP3A/2C8 a corto plazo (< 2 semanas), se puede continuar el tratamiento con tolebrutinib. Los efectos de tolebrutinib pueden estar disminuidos durante este tiempo (ver sección 4.5).

Excipiente con efecto conocido:

Lactosa

Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Tolebrutinib se metaboliza principalmente por CYP2C8 y, en menor medida, por CYP3A4. El metabolito activo M2 se forma a partir de tolebrutinib exclusivamente a través de CYP2C8 y se metaboliza principalmente por CYP3A4/5 y, en menor medida, por CYP2D6.

Inhibidores potentes o moderados del CYP2C8

La administración conjunta de un inhibidor potente del CYP2C8 (gemfibrozilo 600 mg dos veces al día) aumentó el AUC y la $C_{\text{máx}}$ de tolebrutinib 8,4 veces y 5,4 veces, mientras que el AUC y la $C_{\text{máx}}$ de M2 disminuyeron 25 veces y 50 veces, en comparación con la administración única de tolebrutinib con alimentos. La relevancia clínica de esta interacción es incierta. Como precaución, se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP2C8 (p. ej., gemfibrozilo) o inhibidores moderados del CYP2C8 (p. ej., deferasirox, letermovir, selpercatinib) con tolebrutinib (ver sección 4.4). En caso de que se sepa que el paciente es un metabolizador lento de CYP2C8, se debe tener precaución debido a los posibles cambios en la exposición a tolebrutinib y M2.

Inductores potentes o moderados de CYP3A/2C8

La administración conjunta de un inductor potente de CYP3A/2C8 (600 mg de rifampicina una vez al día) disminuyó 6,2 veces el AUC y la $C_{\text{máx}}$ de tolebrutinib, mientras que el AUC y la $C_{\text{máx}}$ de M2 disminuyeron 2,4 veces y 1,9 veces en sujetos sanos. El inductor moderado de CYP3A/2C8 efavirenz también puede disminuir la exposición a tolebrutinib y a los metabolitos M2. Se debe evitar la administración conjunta de tolebrutinib con inductores potentes de CYP3A/2C8 (p. ej., carbamazepina, fenitoína, rifampicina, hierba de San Juan) o inductores moderados de CYP3A/2C8 (p. ej., bosentan, efavirenz, etravirina, nafcilina). En caso de que se deba utilizar un inductor moderado o potente de CYP3A/2C8 a corto plazo (<2 semanas), se puede continuar el tratamiento con tolebrutinib (ver sección 4.4).

Inmunosupresores

Se debe tener precaución al utilizar otros medicamentos inmunosupresores (ej., corticosteroides crónicos, medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad [FAMEs] no biológicos y biológicos, micofenolato de mofetilo, ciclofosfamida, azatioprina) de forma concomitante con tolebrutinib (ver sección 4.4).

Inmunizaciones

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas vivas atenuadas o vivas (ej., varicela herpes zóster, polio oral, vacunas nasales contra la gripe) tras el tratamiento con tolebrutinib y se debe evitar debido al riesgo potencial de infecciones. La eficacia de las vacunas inactivadas se puede reducir durante el tratamiento con tolebrutinib (ver sección 4.4).

Agentes antiplaquetarios o anticoagulantes

Se debe tener precaución al utilizar tolebrutinib de forma concomitante con anticoagulantes (ej., warfarina, heparina, apixabán, rivaroxabán, edoxabán) o agentes antiplaquetarios (ej., clopidogrel, ticagrelor, prasugrel) debido al riesgo de eventos de sangrado. Si no se puede evitar la administración concomitante, aumente la frecuencia de monitorización de signos y síntomas de sangrado (ver sección 4.4).

Sustratos transportadores

Tolebrutinib ha mostrado potencial para inhibir *in vitro* los transportadores P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 y MATE1. Existe un posible riesgo de interacciones entre medicamentos,

por tanto, se debe tener precaución al administrar tolebrutinib conjuntamente con sustratos sensibles a P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 o MATE1 con un rango terapéutico estrecho (p. ej., digoxina, ciclosporina, tacrolimus).

Inhibidores potentes del CYP3A

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de tolebrutinib cuando se administró conjuntamente con un inhibidor potente del CYP3A (200 mg diarios de itraconazol). La administración conjunta de 60 mg de tolebrutinib e itraconazol con alimentos (200 mg una vez al día × 4 días) aumentó el AUC y la $C_{\text{máx}}$ de tolebrutinib en 1,88 y el AUC y la $C_{\text{máx}}$ de M2 en 1,78. No es necesario ajustar la dosis de tolebrutinib durante la administración conjunta con inhibidores potentes del CYP3A.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos disponibles sobre el uso de tolebrutinib en mujeres embarazadas son limitados. Tolebrutinib y/o sus metabolitos atraviesan la placenta en conejos. Los estudios en animales con tolebrutinib no indican toxicidad reproductiva. Sin embargo, no se dispone de suficiente información sobre el desarrollo embrionario en relación con el metabolito activo M2, por tanto, no se puede descartar un riesgo para el feto (ver sección 5.3). No se recomienda el uso de Cenrifki durante el embarazo o en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos.

Lactancia

No se dispone de información suficiente sobre la excreción de tolebrutinib o sus metabolitos en la leche materna. No se puede excluir un riesgo para los recién nacidos/lactantes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

Se desconocen los efectos de Cenrifki sobre la fertilidad en humanos. Los estudios en animales con tolebrutinib y su metabolito M2 no mostraron efectos adversos sobre la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Cenrifki sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia son COVID-19 (25,5 %) e infecciones del tracto respiratorio superior (16,9 %) (ver sección 4.4). La reacción adversa grave más frecuente es la neumonía por COVID-19 (1,1 %).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas con tolebrutinib en ensayos clínicos se enumeran a continuación en la Tabla 2. Las reacciones adversas se enumeran por la clasificación por órganos y sistemas y categorías de frecuencia de MedDRA. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$), muy raras ($< 1/10\,000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

Tabla 2: Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas (SOC) de MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes
Infecciones e infestaciones	COVID-19 ¹ Infecciones del tracto respiratorio superior ¹	Gripe Infecciones del tracto respiratorio inferior y de los pulmones ¹
Trastornos vasculares		Tendencia aumentada a la formación de hematomas ² Petequias Contusión
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal ¹
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Sangrado menstrual intenso ²
Exploraciones complementarias		Elevación de la alanina aminotransferasa (ALT) ³

¹ Incluye varios términos preferentes.

² Datos agrupados de los estudios clínicos EFC16645 (HERCULES), EFC16033 (GEMINI I) y EFC16034 (GEMINI II).

³ ALT superior a 3 veces el LSN.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Lesión hepática inducida por fármacos (DILI)

En el estudio pivotal EFC16645 (HERCULES), se observaron elevaciones de ALT superiores a 3 veces el límite superior del valor normal (LSN) en el 4,0 % de los pacientes tratados con tolebrutinib y en el 1,6 % de los pacientes que recibieron placebo. Entre los 754 pacientes tratados con tolebrutinib, el 0,5 % experimentó elevaciones de ALT superiores a 20 veces el LSN, y el 0,3 % presentó elevaciones de ALT superiores a 3 veces el LSN con aumentos de bilirrubina simultáneos superiores a 2 veces el LSN, todas sin causas alternativas de DILI y todas se produjeron en los tres meses siguientes de iniciar del tratamiento con tolebrutinib. En la mayoría de los pacientes, las enzimas hepáticas de los pacientes se normalizaron espontáneamente sin secuelas tras la interrupción permanente de tolebrutinib. Un paciente desarrolló insuficiencia hepática que requirió un trasplante hepático y posteriormente falleció debido a una complicación postrasplante (ver sección 4.4).

Infecciones

En el estudio pivotal EFC16645 (HERCULES), el 54,4 % de los pacientes que recibieron tolebrutinib experimentaron infecciones, con un 5,2 % que informó infecciones graves (grado 3 o superior) en comparación con los pacientes tratados con placebo (2,9 %). Las reacciones adversas de infección más frecuentes fueron COVID-19 (25,5 %) e infecciones del tracto respiratorio superior (16,9%). La mayoría de estos pacientes tuvieron resolución de los síntomas sin interrupción permanente de tolebrutinib. Sin embargo, se produjo un caso mortal de neumonía (bacteriana) en un paciente discapacitado en un entorno de tratamiento tardío tratado con 60 mg de tolebrutinib durante 1,8 años (ver sección 4.4).

Petequias, aumento de la tendencia a la formación de hematomas, sangrado menstrual abundante, contusiones

En el estudio pivotal EFC16645 (HERCULES), el 2,7 % de los pacientes tratados con tolebrutinib experimentaron petequias, en comparación con el 0,3 % de los tratados con placebo, y el 3,9% de los tratados con tolebrutinib experimentaron contusiones, en comparación con el 1,1% de los tratados con placebo. A través de los estudios clínicos EFC16645 (HERCULES), EFC16033 (GEMINI I) y

EFC16034 (GEMINI II), el 1,5 % de los pacientes tratados con tolebrutinib mostraron una mayor tendencia a sufrir hematomas, en comparación con el 0% de los que recibieron placebo y con el 0,3 % de los tratados con teriflunomida, y el 1,7% de los tratados con tolebrutinib experimentaron sangrado menstrual abundante, en comparación con el 0,3% de las que recibieron placebo y con el 1 % de los tratadas con teriflunomida. El 1 % de las pacientes con sangrado menstrual abundante también desarrollaron anemia de leve a moderada. Ninguna de las Petequias, hematomas, sangrado menstrual abundante o contusiones se asoció a trombocitopenia en los ensayos clínicos. La mayoría de los casos fueron leves. Fueron excluidos de los ensayos los pacientes que recibían tratamientos anticoagulantes o antiplaquetarios, aquellos con antecedentes de hemorragia significativa en los 6 meses anteriores a la selección, trastornos hemorrágicos, disfunción plaquetaria conocida, recuentos plaquetarios por debajo de 150 000/mcl o cirugía mayor en las 4 semanas anteriores a la selección (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Cenrifki 240 mg al día durante un máximo de 14 días fue bien tolerado por sujetos adultos sanos. No se han establecido signos y síntomas de sobredosis de tolebrutinib y no existe ningún tratamiento específico para la sobredosis. Se debe monitorizar estrechamente a los pacientes que presenten sobredosis y proporcionar el tratamiento de apoyo adecuado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inmunosupresores, inmunosupresores selectivos, código ATC: L04AA62

Mecanismo de acción

Tolebrutinib es principalmente un inhibidor de la Tirosina Kinasa de Bruton (BTK). Aunque no se conoce por completo el mecanismo exacto por el que tolebrutinib ejerce su efecto terapéutico en la EM, hay evidencias que respaldan que inhibe la activación de las células B, los macrófagos y la microglía en la periferia y SNC.

Efectos farmacodinámicos

La mediana del estado estacionario de la ocupación de BTK en las células mononucleares de sangre periférica se mantuvo por encima del 90 % durante 24 horas, en sujetos sanos tratados con 60 mg/día de tolebrutinib con alimentos.

Electrofisiología cardíaca

Se evaluó el efecto de tolebrutinib y del metabolito activo M2 sobre el intervalo QTc mediante modelización del efecto concentración-QTc de los datos obtenidos durante un estudio en fase 1 con registro de ECG de alta calidad. No hubo efectos sobre el intervalo QTc ni sobre otros parámetros del ECG a dosis únicas de hasta 300 mg de tolebrutinib.

Eficacia clínica y seguridad

Se evaluó la eficacia de tolebrutinib en la EMSP en pacientes adultos en el estudio pivotal EFC16645 (HERCULES) aleatorizado, doble ciego, de 2 grupos, controlado con placebo, de grupos paralelos,

multicéntrico, dirigido por eventos, con una duración de tratamiento variable que oscila entre 24 y 48 meses aproximadamente.

Un total de 1131 pacientes fueron aleatorizados en proporción 2:1 para recibir 60 mg diarios de tolebrutinib (n = 754) o un placebo equivalente diario (n = 377). Todos los pacientes (de 18 a 60 años de edad, ambos inclusive) tenían un diagnóstico previo de esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR), un diagnóstico actual de EMSP, evidencia documentada de progresión de la discapacidad observada durante los 12 meses anteriores a la selección, una puntuación inicial en la escala expandida del estado de discapacidad (EDSS) de 3 a 6,5 y ausencia de recaídas clínicas durante al menos 24 meses. No se realizaron exclusiones basadas en la actividad de la RM al inicio del estudio. Se excluyeron a los pacientes con ALT, AST, bilirrubina total superior a 1,5 x LSN (a menos que se deba al síndrome de Gilbert o a un trastorno no relacionado con el hígado) o Fosfatasa Alcalina superior a 2 x LSN. Las evaluaciones neurológicas se realizaron cada 12 semanas y en el momento de una sospecha de recaída. Las RM cerebrales se realizaron al inicio y en los meses 6, 12, 18, 24 y 36, y luego anualmente hasta el final del estudio.

Las características demográficas y de la enfermedad al inicio fueron equilibradas entre los dos grupos de tratamiento. Al inicio, la media de edad de los pacientes era de 48,9 años; el 61,5 % eran mujeres. La mediana del tiempo transcurrido desde la aparición de los síntomas de EMRR fue de 16,2 años y la puntuación media de la EDSS fue de 5,5. Al inicio, el 12,7 % de los pacientes presentaban una o más lesiones realizadas con Gd en T1.

La variable principal fue el tiempo hasta el inicio de la progresión de la discapacidad confirmada (PDC) a los 6 meses. La progresión de la discapacidad se definió como un aumento de 1,0 punto o más respecto a la puntuación inicial de la EDSS cuando la puntuación inicial de la EDSS era de 5,0 o menos, o de 0,5 puntos o más cuando la puntuación inicial de la EDSS era superior a 5,0. La progresión de la discapacidad se consideró confirmada cuando se estableció el aumento de la puntuación de la EDSS en una visita programada regularmente al menos 6 meses después de la documentación inicial del empeoramiento neurológico, sin recaídas en los 90 días anteriores tanto en la evaluación de inicio como en la de confirmación de EDSS. Los criterios de valoración adicionales incluyeron lesiones T2 hiperintensas nuevas o aumentadas, retraso en la progresión de la discapacidad confirmada a los 3 meses, mejoría confirmada de la discapacidad (CDI) a los 6 meses, y un aumento del 20 % en la prueba de la marcha cronometrada de 25 pies (T25-FW, por sus siglas en inglés) y en la prueba de clavijas de 9 agujeros (9-HPT) confirmada durante al menos 3 meses.

Basado en un análisis de tiempo hasta el evento, el riesgo de PDC a 6 meses se redujo significativamente en un 31% en pacientes tratados con tolebrutinib comparado con placebo (ver Figura 1). Tolebrutinib también redujo significativamente el riesgo de PDC a los 3 meses en un 24 %. El análisis por RM demostró que los pacientes tratados con tolebrutinib presentaron una reducción significativa del 38 % en el número medio ajustado de lesiones T2 hiperintensas nuevas y/o aumentadas por año en comparación con los pacientes tratados con placebo. En general, los resultados de los criterios de valoración secundarios “tiempo hasta el inicio de un aumento sostenido del 20% en la 9-HPT” no alcanzó significancia estadística; el “tiempo hasta el inicio de un aumento sostenido del 20% en el T25-FW durante al menos 3 meses” y “CDI a 6 meses”, no alcanzaron significancia estadística formal basada en un orden de prueba jerárquico preespecificado.

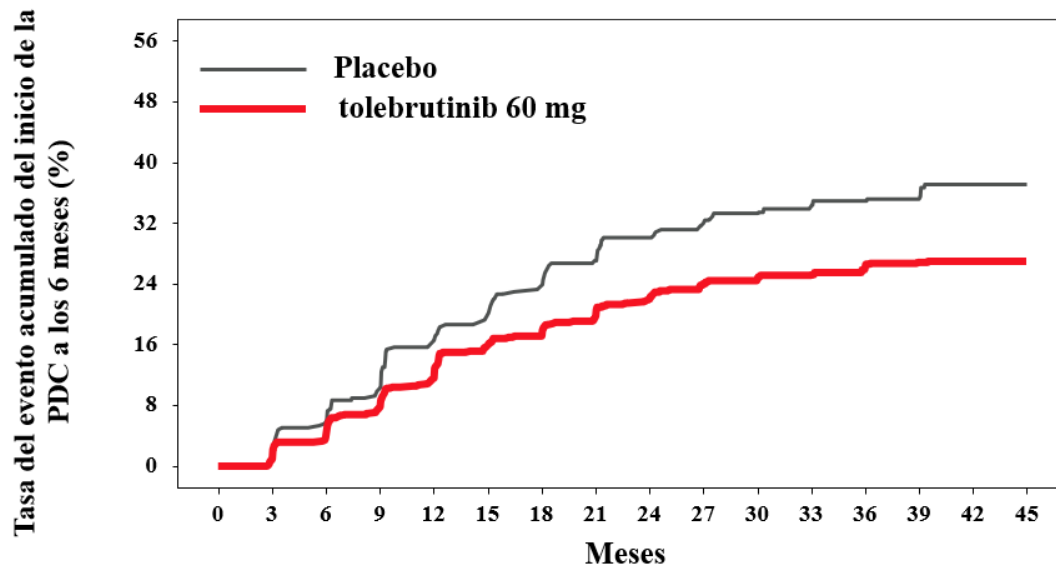
Los resultados de eficacia más detallados se presentan en la Tabla 3 y las curvas de Kaplan-Meier para la PDC a los 6 meses se proporcionan en la Figura 1.

Tabla 3: Variables clínicas y de RM en pacientes adultos con EMSP para el Estudio EFC16645 (HERCULES)

	Tolebrutinib 60 mg al día N = 754	Placebo N = 377
Resultados clínicos		
PDC a los 6 meses, proporción de pacientes	22,6 %	30,7 %
Coeficiente de riesgo (IC 95%)	0,69 (0,55, 0,88)*	
PDC a los 3 meses, proporción de pacientes	27,6 %	34,2 %
Coeficiente de riesgo (IC 95%)	0,76 (0,61, 0,94)*	
Aumento sostenido del 20 % en la 9-HPT durante al menos 3 meses, proporción de pacientes	19,0 %	19,6 %
Coeficiente de riesgo (IC 95%)	0,97 (0,74, 1,29)	
Aumento sostenido del 20 % en la T25-FW durante al menos 3 meses, proporción de pacientes	41,1 %	49,6 %
Coeficiente de riesgo (IC 95%)	0,77 (0,64, 0,92)	
DCI a los 6 meses, proporción de pacientes	8,6 %	4,5 %
Coeficiente de riesgo (IC 95%)	1,88 (1,10, 3,21)	
Criterio de valoración de la RM		
Lesiones T2 hiperintensas nuevas y/o aumentadas al año	1,8	2,9
Coeficiente de riesgo (IC 95%)	0,62 (0,43, 0,90)*	

*Controlado por multiplicidad, estadísticamente significativo

Figura 1: Estudio EFC16645 (HERCULES) - Gráfico de Kaplan-Meier de la tasa de incidencia acumulada del inicio de la PDC a los 6 meses - Población por IDT



Número de pacientes en riesgo

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

Tolebrutinib demostró un beneficio general en el tiempo hasta la aparición de DCP a los 6 meses en pacientes con o sin lesiones basales realizadas con Gd en T1, a pesar de las diferencias numéricas en la magnitud de los efectos del tratamiento obtenidos. El efecto del tratamiento con tolebrutinib en el tiempo hasta la aparición de DCP a los 6 meses en el subgrupo de pacientes con lesiones basales realizadas con Gd en T1 (es decir, EMSP activa) (N = 142) (reducción del riesgo del 65 %, HR 0,35 [IC del 95 %: 0,18; 0,66]) fue numéricamente mayor en comparación con el del subgrupo de pacientes

sin lesiones basales realizadas con Gd en T1 (es decir, EMSP no activa) (N = 989) (reducción del riesgo del 22 %, HR 0,78 [IC del 95 %: 0,60; 1,01]).

Los estudios EFC16033 (GEMINI I) y EFC16034 (GEMINI II) fueron aleatorizados, doble ciego, con doble simulación y controlados con el activo teriflunomida en pacientes con esclerosis múltiple recurrente (EMR). Aproximadamente el 99% de los pacientes incluidos fueron diagnosticados con EMRR y alrededor del 1% con EMSP.

Ambos estudios no lograron su objetivo primario de demostrar una mejoría significativa en las tasas anualizadas de brotes (TAB) en comparación con teriflunomida.

Un análisis preespecificado de datos agrupados de ambos estudios demostró una reducción del riesgo relativo del 29% en el empeoramiento confirmado de la discapacidad (CDW) a 6 meses para tolebrutinib comparado con teriflunomida (HR 0,71 [IC 95% 0,53; 0,95]), donde el 77,9% de los eventos de CDW a 6 meses fue debido a la progresión independiente de la actividad de recaídas (PIRA, por sus siglas en inglés) definida por la ausencia de recaídas adjudicadas dentro de los 90 días antes o después del inicio del empeoramiento de la discapacidad.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamento ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los estudios con tolebrutinib en todos los subgrupos de la población pediátrica para el tratamiento de la esclerosis múltiple (ver sección 4.2 para obtener información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se estudió la farmacocinética de tolebrutinib en sujetos sanos y pacientes con EM. Los valores de concentración plasmática máxima media ($C_{m\acute{a}x}$) y AUC de tolebrutinib aumentaron de forma desproporcionada con dosis entre 5 y 60 mg, pero se aproximaron a la proporcionalidad para dosis entre 60 y 300 mg. A la dosis recomendada de 60 mg diarios con alimentos, la media del estado de equilibrio (% del coeficiente de variación [CV]) y la concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) para tolebrutinib fueron de 29,6 (60 %) ng•h/mL y 9,94 (62 %) ng/mL, respectivamente, y para el metabolito M2 fueron de 84,6 (62 %) ng•h/mL y 27,5 (59 %) ng/mL, respectivamente. El metabolito M2 circula con una exposición que oscila entre 2,4 y 6,5 veces mayor que el compuesto original y muestra una potencia de unión covalente similar a nivel nanomolar en BTK a tolebrutinib.

Absorción

La biodisponibilidad oral absoluta de tolebrutinib después de una única dosis oral de 60 mg con alimentos fue de 10,3 %, dos veces superior en comparación con el estado de ayuno. La administración de una única dosis oral de 60 mg con alimentos dio lugar a un aumento de la exposición a tolebrutinib 1,77 veces sin aumento de la exposición a los metabolitos M2. La mediana del tiempo hasta alcanzar la $C_{m\acute{a}x}$ de tolebrutinib y M2 fue de alrededor de 1,3 horas en todas las poblaciones estudiadas.

Distribución

El volumen de distribución en estado de equilibrio de tolebrutinib fue de aproximadamente 255 L. La fracción libre de tolebrutinib y M2 *in vitro* osciló entre el 11,1 % y el 12,5 % y entre el 8,65 % y el 38 %, respectivamente. En sujetos sanos, tolebrutinib y el metabolito M2 aparecen en líquido cefalorraquídeo (LCR), con una proporción media de LCR/plasma de hasta 1,16 y 0,45, respectivamente.

Metabolismo

Tolebrutinib se metaboliza principalmente por CYP2C8 y, en menor medida, por CYP3A4. El metabolito M2 se forma a partir de tolebrutinib exclusivamente a través de CYP2C8 y se metaboliza principalmente por CYP3A4/5 y, en menor medida, por CYP2D6. El M2 circula con una exposición

de 2,4 a 6,5 veces mayor que el compuesto original y muestra una potencia de unión covalente a nivel nanomolar similar en la BTK a tolebrutinib.

Eliminación

Después de dosis únicas de hasta 300 mg y dosis repetidas de hasta 240 mg, las semividas terminales de tolebrutinib y M2 fueron similares (de 4,4 a 7,8 horas) y no variaron en función de la dosis después de la administración única y repetida una vez al día, sin acumulación medible después de la administración repetida.

Excreción

Después de una dosis única de 60 mg de tolebrutinib radiomarcado en sujetos sanos, más del 90 % de la dosis se recuperó en 216 horas, con la mayoría (85 %) de la radioactividad en 72 horas. El 78% de la dosis se recuperó en las heces y el 14 % de la dosis se recuperó en la orina. Tolebrutinib sin cambios representó el 3,8 % de la dosis excretada radiomarcada en heces y ninguna en orina.

Características en grupos específicos de pacientes

Sexo, peso corporal, raza y edad avanzada

Según estadísticas descriptivas de las concentraciones farmacocinéticas observadas en pacientes, el sexo, la edad (en el intervalo de 18 a 76 años), el peso corporal (en el intervalo de 37 a 143 kg) y la raza no tuvieron ningún efecto significativo sobre la farmacocinética de tolebrutinib.

Insuficiencia renal

Después de una dosis oral única de 60 mg de tolebrutinib con alimentos en sujetos con insuficiencia renal grave (TFG inferior a 30 mL/min) que no requirieron diálisis, la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC totales y libres de tolebrutinib en los participantes fueron ligeramente superiores ($\leq 1,6$ veces) en comparación con los sujetos con función renal normal. La $C_{m\acute{a}x}$ de M2 total y libre fue similar, y el AUC fue ligeramente superior ($\leq 1,2$ veces). Los datos son muy limitados en pacientes con insuficiencia renal grave. Tolebrutinib no se ha estudiado en pacientes que requieren diálisis (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

Después de una dosis oral única de 60 mg de tolebrutinib con alimentos en sujetos con insuficiencia hepática leve, el AUC total y libre de tolebrutinib y el AUC de M2 fueron similares (entre 0,87 veces y 1,26 veces). No se realizaron estudios formales para examinar los efectos de la insuficiencia hepática moderada o grave sobre la farmacocinética de tolebrutinib. Tolebrutinib está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave y en pacientes con niveles basales de ALT o AST séricos superiores a $1,5 \times$ LSN, fosfatasa alcalina superior a $2 \times$ LSN (a menos que se explique por un trastorno hepático crónico estable) o bilirrubina total superior a $1,5 \times$ LSN (a menos que se deba al síndrome de Gilbert o a un trastorno no relacionado con el hígado) (ver secciones 4.2, 4.3 y 4.4).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad a dosis repetidas

En ratas, se observó toxicidad limitante de la dosis en el estudio de toxicidad de 6 meses con tolebrutinib oral, consistente en efectos adversos inmunes (disminución de la respuesta antigénica y aumento de la susceptibilidad a parásitos rectales), hemorragia en diversos tejidos y órganos (incluyendo sangrado intraocular), y lesiones cutáneas. Los hallazgos microscópicos en el páncreas (fibrosis, inflamación crónica y hemorragias) se correlacionaron con la toxicidad pancreática específica de especie de los inhibidores de BTK en ratas. En general, se observaron toxicidades a la dosis más baja administrada correspondientes a 23 y 29 veces el AUC en estado estacionario en humanos a la dosis máxima recomendada en humanos (DMHR), en ratas macho y hembra.

En un estudio de toxicidad de 6 meses en ratas con administración oral del metabolito M2, se observaron toxicidades similares a las de tolebrutinib en la dosis más baja administrada, correspondientes a 6 y 12 veces el AUC en estado estacionario de M2, en la DMHR de tolebrutinib en ratas macho y hembra.

En el estudio de carcinogenicidad de tolebrutinib, realizado a 2 años de duración en ratas, se observaron hemorragias, lesiones cutáneas, efectos sobre el sistema inmunitario y hallazgos pancreáticos con la dosis más baja administrada, correspondiente a 1,2 y 4,4 veces el AUC en estado estacionario de la DMHR, en ratas macho y hembra. Se observó un aumento de la mortalidad en ratas macho con exposiciones 10 veces superiores al AUC en estado estacionario de la DMHR, en particular como resultado de la eutanasia prematura por hemorragias intraoculares graves. En conjunto, estos hallazgos indican que el tratamiento prolongado con tolebrutinib parece reducir el margen de exposición a toxicidades en el área de interés clínicamente relevante.

En el estudio de toxicidad de 9 meses con tolebrutinib en perros, se observó un aumento no adverso de la tendencia hemorrágica en múltiples órganos a partir de 15 veces el AUC en estado estacionario de la DMHR.

Potencial genotóxico y carcinogénico

Según estudios *in vitro* e *in vivo* convencionales, no se observó potencial genotóxico o carcinogénico para tolebrutinib o el metabolito M2

Toxicidad para la reproducción

No se observaron efectos del tolebrutinib sobre el desarrollo reproductivo, embriofetal ni pre/postnatal en ratas y conejos con exposiciones que superaban considerablemente la exposición humana (>100 veces el AUC en estado estacionario a la DMHR).

Sin embargo, en el estudio de desarrollo embrionario-fetal de tolebrutinib en conejos se observó una osificación incompleta del hueso hioides dependiente de la dosis, con exposiciones clínicamente relevantes del metabolito M2 (<1,3 veces el AUC en estado estacionario de M2 a la DMHR de tolebrutinib). Se desconoce la relevancia en humanos.

No se observaron efectos biológicamente significativos del metabolito M2 después, de la administración oral directa en estudios de fertilidad o de desarrollo pre y postnatal en ratas con exposiciones clínicamente relevantes.

6. DETALLES FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina
Hipromelosa
Crospovidona tipo A
Estearato de magnesio

Recubrimiento del comprimido

Hipromelosa

Dióxido de titanio
Óxido de hierro amarillo (E172)
Óxido de hierro rojo (E172)
Macrogol - polietilenglicol (400)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

4 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Poliamida/aluminio/poli.(cloruro de vinilo): blísteres de aluminio insertados en estuches (7 o 28 comprimidos recubiertos con película) y envasados en envases de cartón que contienen 7, 28 y 98 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly,
Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 19 junio 2026

10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del/de los fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107c(7) de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IP para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) deberá realizar las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes del lanzamiento de Cenrifki en cada Estado Miembro, el Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe acordar el contenido y el formato del programa educativo, incluidos los medios de comunicación, las modalidades de distribución y cualquier otro aspecto del programa, con la Autoridad Nacional Competente.

El programa educativo tiene como objetivo minimizar el riesgo de lesión hepática inducida por fármacos (DILI, por sus siglas en inglés).

El TAC se asegurará de que, en cada Estado Miembro donde se comercialice Cenrifki, todos los profesionales sanitarios y los pacientes que se espera que prescriban, dispensen o utilicen Cenrifki tengan acceso/o reciban el siguiente paquete educativo:

- Materiales formativos para profesionales sanitarios (PS)
- Materiales formativos para los pacientes

1. Materiales formativos para PS:

- Resumen de las Ficha Técnica del Producto (FT).
- Guía del Prescriptor.

1.1. Guía del Prescriptor:

La **Guía del Prescriptor** incluye los siguientes elementos clave:

- Lista de contraindicaciones.
- Información relevante sobre el riesgo de DILI, su monitorización y tratamiento:
 - Antecedentes:
 - o Se ha notificado DILI clínicamente significativa en ensayos clínicos en fase 3 con tolebrutinib, incluido un paciente que desarrolló insuficiencia hepática que requirió un trasplante hepático y posteriormente falleció debido a una complicación postrasplante.
 - o Incidencia de casos en ensayos clínicos de aumento de la alanina transaminasa sérica (ALT), consistente con la información de la FT.
 - o Todos los casos de elevaciones de ALT >20 veces el límite superior de la normalidad (LSN) o elevaciones de ALT >3 veces el LSN con aumentos simultáneos de la bilirrubina >2 veces el LSN se produjeron dentro de las 12 semanas posteriores al inicio del tratamiento con tolebrutinib.
 - o Justificación del seguimiento semanal durante las primeras 12 semanas.
 - Inicio del tratamiento:
 - o Obtener niveles séricos de transaminasas y bilirrubina total antes del inicio, luego semanalmente durante las 12 primeras semanas, mensualmente en los meses 4 a 12, luego cada 6 meses entre los meses 12 y 24, del tratamiento con tolebrutinib:
 - ~ Considerar una monitorización adicional cuando tolebrutinib se administra con otros medicamentos potencialmente hepatotóxicos.
 - Durante el tratamiento:
 - o Seguir las medidas recomendadas (incluidas las modificaciones del tratamiento) para el tratamiento de las transaminasas elevadas y los síntomas indicativos de disfunción hepática.
 - o Evitar el uso de suplementos a base de hierbas medicinales y los suplementos alimenticios con potencial hepatotoxicidad.
- Información importante para comunicar al paciente:
 - Entregue la Guía del Paciente al paciente e informe al paciente que en el envase se incluye una Tarjeta de Información para el Paciente, y que el paciente debe llevar esta tarjeta consigo en todo momento durante el tratamiento.
 - Hay que educar al paciente sobre la importancia de realizar las pruebas séricas de transaminasas y bilirrubina total antes del inicio, luego semanalmente durante las 12 primeras semanas, mensualmente en los meses 4 a 12, y luego cada 6 meses entre los meses 12 y 24, del tratamiento con tolebrutinib.
 - Hay que educar al paciente sobre los signos y síntomas de DILI.
 - Hay que educar al paciente sobre la importancia de alertar al prescriptor en caso de elevación de las enzimas hepáticas.

- Explique al paciente la importancia de alertar al prescriptor en caso de signos de DILI.
- Hay que educar al paciente para que informe inmediatamente al prescriptor si no se ha realizado un análisis programado de función hepática.
- Hay que educar al paciente para evitar el uso durante el tratamiento de suplementos a base de hierbas medicinales y los suplementos alimenticios con potencial hepatotoxicidad.

2. Materiales formativos para el paciente

- Prospecto
- Guía del Paciente
- Tarjeta de información para el Paciente.

2.1. Guía del Paciente:

La Guía del paciente incluye los siguientes elementos clave:

- Una recomendación para leer el prospecto y la Guía del Paciente antes de iniciar el tratamiento.
- Una descripción del riesgo de DILI.
- Una descripción de los signos y síntomas de DILI.
- Una descripción de la mejor forma de actuar si se presentan signos y síntomas de DILI.
- Importancia y necesidad de realizar pruebas séricas de transaminasas y bilirrubina total antes del inicio, luego semanalmente en las primeras 12 semanas, y mensualmente en los meses 4 a 12, luego cada 6 meses entre los meses 12 y 24, del tratamiento con tolebrutinib.
- Informe inmediatamente al prescriptor si no se ha realizado un análisis programado de función hepática.

2.2. Tarjeta de información para el paciente:

La Tarjeta de Información para el Paciente (incluida en cada envase, junto con el prospecto) está de acuerdo con el etiquetado del producto, e incluye los siguientes elementos clave:

- Recuerde al paciente que tolebrutinib puede causar problemas hepáticos graves y requiere un cumplimiento estricto de la monitorización regular de la función hepática.
- Los síntomas pueden incluir cansancio, náuseas, vómitos, dolor abdominal, fiebre, sarpullido o picazón en la piel, pérdida de apetito o interés por la comida, orina oscura o coloración amarillenta en la piel o los ojos.
- Busque inmediatamente atención o consejo médico si presenta síntomas de problemas hepáticos.
- Incluya los datos de contacto del médico que le recetó el medicamento.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cenrifki 60 mg comprimidos recubiertos con película
tolebrutinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 60 mg de tolebrutinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene lactosa.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película

7 comprimidos recubiertos con película
28 comprimidos recubiertos con película
98 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/25/2011/001 (7 comprimidos recubiertos con película)
EU/1/25/2011/002 (28 comprimidos recubiertos con película)
EU/1/25/2011/003 (98 comprimidos recubiertos con película)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Cenrifki 60 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D que lleva el identificador único incluido

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO INTERMEDIO
ESTUCHE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cenrifki 60 mg comprimidos recubiertos con película
tolebrutinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 60 mg de tolebrutinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: lactosa.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película

7 comprimidos recubiertos con película
28 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

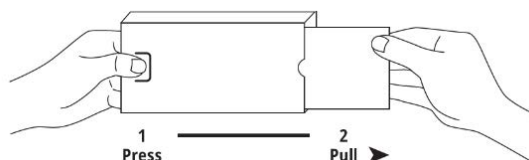
Vía oral

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Instrucciones de apertura:

Presione hacia abajo en 1 y al mismo tiempo tire en 2.

1. Presionar y mantener pulsado aquí
2. Sacar el blíster



6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/25/2011/001 (7 comprimidos recubiertos con película)
EU/1/25/2011/002 (28 comprimidos recubiertos con película)
EU/1/25/2011/003 (98 comprimidos recubiertos con película)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Cenrifki 60 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS**BLÍSTER PARA ESTUCHE****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Cenrifki 60 mg comprimidos recubiertos con película
tolebrutinib

Vía oral

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sanofi Winthrop Industrie

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

Días del calendario

Lunes

Martes

Miércoles

Jueves

Viernes

Sábado

Domingo

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS
--

LÁMINA DE ALUMINIO DEL BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cenrifki 60 mg comprimidos recubiertos con película
tolebrutinib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sanofi Winthrop Industrie

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

Tarjeta de Información para el Paciente

Anverso de la tarjeta

Tarjeta de Información para el Paciente - Cenrifki (tolebrutinib)

Esta tarjeta contiene información importante sobre tolebrutinib. **Para llevar siempre consigo.**

Lea detenidamente el prospecto y la guía del paciente antes de usar.

Este medicamento puede causar problemas hepáticos graves. Su médico debe comprobar el correcto funcionamiento de su hígado. Usted se debe realizar los siguientes análisis de sangre:

- **Antes de iniciar el tratamiento,**
- **Cada 7 días** durante las primeras 12 semanas,
- **Mensualmente** entre los meses 4 y 12,
- **Cada 6 meses** entre los meses 12 y 24.

Consulte el prospecto para información adicional sobre seguridad.

Reverso de la tarjeta

Signos y síntomas de problemas hepáticos:

Informe inmediatamente a su médico si presenta síntomas como cansancio, náuseas, vómitos, dolor abdominal, fiebre, sarpullido o picazón en la piel, pérdida de apetito o pérdida de interés por la comida, orina oscura o coloración amarillenta en la piel o los ojos.

Otros medicamentos, incluidos suplementos:

Informe a su médico, farmacéutico o enfermera si está tomando, ha tomado recientemente o podría tomar cualquier otro medicamento, especialmente aquellos que puedan afectar al hígado, incluidos los suplementos a base de hierbas medicinales y los suplementos alimenticios. Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

Nombre del médico que le recetó el medicamento:

Número de teléfono del médico que le recetó el medicamento:

B. PROSPECTO

Prospecto: Información para el paciente

Cenrifki 60 mg comprimidos recubiertos con película tolebrutinib

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dársela a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Cenrifki y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Cenrifki
3. Cómo tomar Cenrifki
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Cenrifki
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Cenrifki y para qué se utiliza

Cenrifki contiene el principio activo tolebrutinib. Es un inhibidor de la proteína quinasa, que es un tipo de sustancia que ajusta el sistema inmunitario.

Cenrifki se utiliza en adultos para tratar la esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP) en pacientes que no han experimentado ninguna recaída en los 2 últimos años.

La esclerosis múltiple (EM) afecta al sistema nervioso central, especialmente a los nervios del cerebro y la médula espinal. En la EM, el sistema inmunitario (el sistema de defensa del organismo) funciona incorrectamente y ataca a un recubrimiento protector (llamado vaina de mielina) alrededor de las células nerviosas y causa inflamación que impide el correcto funcionamiento de los nervios. La esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP) se describe como una etapa de la enfermedad que sigue a un período inicial de EM recurrente (EMR) y se caracteriza por un empeoramiento gradual y constante de la función neurológica y un aumento de la discapacidad.

Aunque no se comprende cómo funciona el principio activo de Cenrifki, tolebrutinib, se cree que actúa sobre células inmunitarias específicas del sistema nervioso central, conocidas como linfocitos B y microglía. Se espera que esto reduzca la activación del sistema inmunitario y prevenga la inflamación causada por la EM, lo que ralentiza la progresión de la enfermedad.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Cenrifki

No tome Cenrifki:

- si es alérgico a tolebrutinib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si tiene problemas de hígado de moderados a graves.
- si tiene un sistema inmunitario muy debilitado (p. ej., si tiene síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), enfermedad de la médula ósea o infecciones graves que no están bajo control).

Si no está seguro, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Cenrifki:

- si padece una enfermedad del hígado.
- si está tomando o planea tomar otros medicamentos que puedan afectar su hígado, especialmente durante las primeras 12 semanas del tratamiento con Cenrifki. Su médico puede considerar otras opciones para esos medicamentos.
- si está utilizando o planea utilizar suplementos a base de hierbas medicinales o suplementos alimenticios. Algunos de estos pueden afectar potencialmente a su hígado, y debe evitar utilizarlos mientras toma Cenrifki.
- si tiene una infección, o no puede combatir las infecciones (ver sección 2 “Infecciones”).
- si va a vacunarse (ver sección 2 “Vacunaciones”).
- si tiene un trastorno de la coagulación, se ha sometido recientemente a cirugía o tiene una programada, o está tomando medicamentos que puedan aumentar su riesgo de sangrado (ver sección 2 “Otros medicamentos y Cenrifki”).
- si tiene antecedentes de latido cardíaco irregular, especialmente fibrilación auricular.
- si tiene o ha tenido pensamientos de hacerse daño o matarse. Usted (o su cuidador) debe contactar inmediatamente con su médico si ocurre cualquiera de esos pensamientos.
- si está tomando medicamentos que pueden afectar los niveles de Cenrifki en su sangre (ver sección 2 “Otros medicamentos y Cenrifki”).

Este medicamento puede hacer que su hígado no funcione correctamente, especialmente en las 12 primeras semanas. Informe inmediatamente a su médico si tiene signos que podrían indicar posibles problemas de hígado, como:

- cansancio
- náuseas
- vómitos
- dolor en el abdomen (estómago)
- fiebre
- erupción cutánea o picor en la piel
- pérdida de apetito o de interés en la comida
- orina oscura
- coloración amarilla de la piel o los ojos (ictericia)

Para ayudar a reducir el riesgo de problemas de hígado, su profesional sanitario le hará un análisis de sangre para comprobar su hígado:

- antes de empezar a tomar este medicamento,
- después de empezar a tomar este medicamento,
 - una vez cada 7 días durante las primeras 12 semanas,
 - luego una vez al mes de los meses 4 a 12,
 - luego una vez cada 6 meses desde el mes 12 hasta el 24,
 - posteriormente, su médico le aconsejará cuándo programar futuros análisis de sangre y con qué frecuencia se deben realizar.

Si tuvo que dejar de tomar Cenrifki debido a resultados anómalos en las pruebas hepáticas, o si ha habido una interrupción en su tratamiento de un año o más, cuando vuelva a empezar el tratamiento con Cenrifki debe comenzar desde el inicio el programa de análisis de sangre descrito anteriormente.

Si se salta un análisis de sangre programado, informe inmediatamente a su médico y vuelva a programar el análisis de sangre para que se realice lo antes posible.

Infecciones

- Consulte con su médico antes de tomar Cenrifki si tiene una infección o no puede combatir las infecciones. Cenrifki puede hacer que sea más probable que contraiga infecciones. Si tiene una infección activa, no debe comenzar a tomar Cenrifki hasta que la infección haya desaparecido.
- Informe inmediatamente a su médico si desarrolla cualquier signo o síntoma de infección como tos, fiebre, nariz tapada o que gotea, dolor de garganta o dolor de cabeza, durante el tratamiento con Cenrifki. Su médico lo evaluará y puede necesitar suspender su tratamiento temporalmente si desarrolla una infección grave.
- Los medicamentos que pueden debilitar su sistema inmune (como inmunosupresores), pueden aumentar su riesgo de contraer infecciones cuando se usan junto con Cenrifki (ver sección 2 “Otros medicamentos y Cenrifki”). Su médico le aconsejará la mejor estrategia de acción si necesita tomar tales medicamentos mientras está en tratamiento con Cenrifki.

Vacunaciones

- Informe a su médico si recientemente le han vacunado o va a vacunarse en un futuro cercano.
- Debe evitar vacunarse con vacunas vivas atenuadas o vivas durante el tratamiento con Cenrifki, ya que puede hacer que sea más probable que contraiga infecciones (ver sección 2 “Otros medicamentos y Cenrifki”).
- Si necesita una vacuna viva atenuada, se debe administrar al menos 2 meses antes de que comience el tratamiento con Cenrifki.
- Cenrifki puede afectar al funcionamiento de las vacunas inactivadas. Su médico le puede aconsejar que complete todas las vacunaciones inactivadas recomendadas antes de que comience el tratamiento con Cenrifki.

Guía del Paciente

Su médico le dará una Guía del Paciente que contiene información de seguridad importante que debe conocer al recibir tratamiento con Cenrifki. Es importante que lea esta guía.

Tarjeta de Información para el Paciente

Se incluye en este envase una tarjeta de información para el paciente. Lea atentamente la tarjeta, llévela consigo en todo momento durante el tratamiento, y muéstrela a cualquier profesional sanitario que participe en su atención.

Niños y adolescentes

No administre este medicamento a niños y adolescentes menores de 18 años. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Cenrifki.

Otros medicamentos y Cenrifki

Informe a su médico, farmacéutico o enfermera si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto incluye medicamentos con receta, medicamentos adquiridos sin receta, medicamentos a base de plantas medicinales y suplementos. Cenrifki puede afectar a la forma en que funcionan otros medicamentos y también otros medicamentos pueden afectar a la forma en que este medicamento funciona. Los medicamentos, suplementos a base de hierbas medicinales o los suplementos alimenticios que podrían ser dañinos para el hígado, pueden aumentar la posibilidad de daño hepático cuando se toman con Cenrifki (ver sección 2 “Advertencias y precauciones”).

En particular, antes de tomar este medicamento, informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente alguno de los siguientes medicamentos.

Medicamentos que pueden aumentar los niveles de Cenrifki en su sangre, lo que puede aumentar su riesgo de efectos adversos. Por ejemplo:

- Gemfibrozilo - un medicamento utilizado para reducir el colesterol
- Deferasirox - un medicamento utilizado para tratar la sobrecarga de hierro
- Letemovir - un medicamento utilizado para prevenir infecciones víricas después de un trasplante de médula ósea
- Selpercatinib - un medicamento utilizado para tratar ciertos tipos de cáncer

Medicamentos que pueden disminuir los niveles de Cenrifki en su sangre, lo que puede hacer que Cenrifki sea menos efectivo. Por ejemplo:

- Hierba de San Juan - un producto de herboristería a base de plantas utilizado para tratar la depresión
- Rifampicina, nafcilina - antibióticos utilizados para tratar infecciones bacterianas
- Carbamazepina, fenitoína - medicamentos utilizados para tratar la epilepsia y el dolor nervioso
- Efavirenz, etravirina - medicamentos utilizados para tratar la infección por VIH
- Bosentan - medicamento utilizado para tratar la presión arterial alta en los pulmones

Medicamentos que pueden hacer más fluida su sangre, lo que puede aumentar su riesgo de sangrado. Por ejemplo:

- Warfarina, Heparina, Apixabán, Rivaroxabán, Edoxabán – medicamentos que previenen coágulos de sangre (anticoagulantes)
- Clopidogrel, Ticagrelor, Prasugrel – medicamentos que previenen que las plaquetas sanguíneas se agrupen (agentes antiplaquetarios)

Medicamentos que pueden aumentar su riesgo de infecciones. Por ejemplo:

- Medicamentos que pueden debilitar su sistema inmune – inmunosupresores como micofenolato mofetilo, ciclofosfamida, o azatioprina, así como medicamentos utilizados para tratar la inflamación como medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad [FAMEs] o corticosteroides a largo plazo (ver sección 2 “Infecciones”).
- Vacunas vivas atenuadas o vivas– como varicela, polio oral, o vacunas intranasales contra la gripe (ver sección 2 “Vacunaciones”).

Medicamentos cuyos niveles en sangre pueden aumentar al tomarse con Cenrifki, lo que puede aumentar el riesgo de efectos adversos. Se debe tener precaución al tomar estos medicamentos junto con Cenrifki. Algunos ejemplos son:

- Ciclosporina y tacrolimus - medicamentos utilizados para reducir las reacciones inmunitarias y prevenir el rechazo de órganos.
- Digoxina - un medicamento utilizado para tratar el ritmo cardíaco anómalo o trastornos cardíacos.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

La información sobre el uso de Cenrifki durante el embarazo en humanos es limitada. No se puede descartar por completo el riesgo para el feto. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Cenrifki durante el embarazo ni en mujeres que puedan quedar embarazadas y no utilicen anticonceptivos.

Se desconoce si Cenrifki pasa a la leche materna. No se puede descartar riesgos para los bebés lactantes. Si está dando el pecho o planea darlo, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. Usted y su médico deben decidir si debe dar el pecho mientras esté tomando este

medicamento, considerando los beneficios de la lactancia materna para su bebé y los beneficios de este tratamiento para usted.

Conducción y uso de máquinas

No se espera que Cenrifki afecte a su capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Cenrifki contiene lactosa

Cenrifki contiene lactosa (un tipo de azúcar). Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar Cenrifki

El tratamiento con Cenrifki debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Cenrifki está disponible en comprimidos orales. La dosis recomendada es de 60 mg tomada por vía oral una vez al día con una comida, preferiblemente a la misma hora cada día. Su médico controlará su función hepática antes y durante el tratamiento con Cenrifki. Dependiendo de los resultados de estas pruebas de función hepática, su tratamiento puede ser temporalmente suspendido o permanentemente discontinuado.

Si toma más Cenrifki del que debe

Si ha tomado demasiado Cenrifki, consulte a un médico o farmacéutico.

Si olvidó tomar Cenrifki

Tome la dosis lo antes posible el mismo día. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Cenrifki

No deje de tomar Cenrifki ni cambie su dosis sin consultar antes con su médico. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves:

Cenrifki puede hacer que su hígado no funcione correctamente (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas).

Informe a su médico si tiene síntomas como cansancio, náuseas, vómitos, dolor en el abdomen, fiebre, erupción cutánea o picor en la piel, pérdida de apetito o interés en los alimentos, orina oscura o coloración amarillenta de la piel o los ojos.

Cenrifki puede aumentar su probabilidad de contraer infecciones (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas).

Este medicamento puede causar infección en el pecho (bronquitis) o pulmones (neumonía). Informe a su médico si tiene o desarrolla síntomas de infección como tos, fiebre, congestión o secreción nasal, dolor de garganta y dolor de cabeza.

Otros efectos adversos:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- COVID-19

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Gripe
- Una pequeña mancha roja o morada causada por un sangrado en la piel (petequias)
- Mayor probabilidad de formación de hematomas
- Dolor de estómago (abdomen)
- Sangrado menstrual abundante
- Hematomas (contusión)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en [el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Cenrifki

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase, estuche y en el blíster después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Cenrifki

El principio activo es tolebrutinib. Cada comprimido recubierto con película contiene 60 mg de tolebrutinib.

Los demás componentes son lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, hipromelosa, crospovidona (Tipo A), estearato de magnesio, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro rojo (E172), macrogol - polietilenglicol (400) (ver sección 2 “Cenrifki contiene lactosa”).

Aspecto del producto y contenido del envase

Comprimido con película de 60 mg: comprimido recubierto con película de color naranja, en forma de gota, de 12,7 mm de longitud, con la inscripción “60” grabada en una cara.

Su medicamento se suministra en los siguientes tamaños de envase:

Envases de 7 comprimidos recubiertos con película en 1 blíster de aluminio-aluminio sellado en el interior de un estuche de cartón.

Envases de 28 comprimidos recubiertos con película en 2 blísteres de aluminio-aluminio (cada uno con 14 comprimidos) sellados en el interior de un estuche de cartón.

Envases de 98 comprimidos recubiertos con película en 7 blísteres de aluminio-aluminio (cada uno con 14 comprimidos) sellados en el interior de un estuche de cartón.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly,
Francia

Responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

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

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.