

ANNEXE I
RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT

Cenrifki 60 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 60 mg de tolebrutinib.

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé contient 140 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

Orange, en forme de goutte de 12,7 mm de longueur, gravé avec "60" sur une face.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Cenrifki est indiqué dans le traitement de patients adultes atteints de sclérose en plaques secondairement progressive (SEP-SP) sans poussées au cours des 2 dernières années (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié et supervisé par un médecin expérimenté dans la prise en charge de la sclérose en plaques.

Posologie

La dose recommandée est de 60 mg par voie orale une fois par jour au cours d'un repas. Une surveillance hépatique doit être effectuée avant et pendant le traitement (voir rubrique 4.3 et 4.4).

Modifications de la posologie en cas d'élévation des aminotransférases

Le tableau 1 résume les recommandations pour l'ajustement de la dose et de la surveillance des patients qui développent une élévation des transaminases pendant le traitement (voir rubrique 4.4).

Tableau 1 : Modifications du traitement et surveillance en cas d'élévation des transaminases

Anomalies de laboratoire	Modifications du traitement
•ALAT [†] ou ASAT [†] > 3x et ≤ 5x LSN [†] avec symptômes cliniques [‡] OU avec bilirubine totale concomitante > 2x LSN	• Suspendre le traitement. • Répéter les analyses tous les 2-3 jours jusqu'à diminution des ALAT ou des ASAT et surveiller chaque semaine jusqu'à ce que les ALAT ou les ASAT soient inférieurs à 1,5x LSN.

<ul style="list-style-type: none"> • ALAT ou ASAT > 5x LSN 	<ul style="list-style-type: none"> • Rechercher les causes probables.
	<p>Si une cause alternative autre qu'une lésion hépatique induite par le médicament (DILI) est identifiée, la reprise du traitement peut être envisagée lorsque les ALAT ou les ASAT diminuent à moins de 1,5x LSN. Lors de la reprise du traitement, si les ALAT ou les ASAT sont supérieurs à 3x LSN, arrêter définitivement le traitement.</p>
	<p>Si aucune cause alternative à une DILI n'est identifiée, arrêter définitivement le traitement si l'un des événements suivants s'est produit comme événement initial :</p> <ul style="list-style-type: none"> • ALAT ou ASAT supérieurs à 8x LSN • ALAT ou ASAT supérieurs à 5x LSN pendant plus de 2 semaines • ALAT ou ASAT supérieurs à 3x LSN et bilirubine totale supérieure à 2x LSN <p>Si aucun des critères ci-dessus n'est rempli, poursuivre le traitement selon l'appréciation clinique.</p>

† ALAT = alanine aminotransferase ; ASAT = aspartate aminotransferase ; LSN = limite supérieure de la normale

‡ Fatigue, nausées, vomissements, douleur ou sensibilité abdominale, fièvre, éruption cutanée, anorexie, ictère et/ou éosinophilie

Dose oubliée

Si une dose est oubliée à l'heure prévue, prendre la dose dès que possible le même jour. Ne pas doubler la dose le lendemain pour compenser la dose oubliée.

Populations particulières

Personnes âgées

Sur la base de statistiques descriptives des concentrations pharmacocinétiques observées, aucun ajustement posologique n'est requis pour les patients âgés de 65 ans ou plus (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la posologie n'est requis pour les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh), bien qu'il faille faire preuve de prudence lors de l'initiation du traitement chez ces patients. Le tolebrutinib est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) à sévère (classe C de Child-Pugh) et chez les patients ayant des taux sériques d'ALAT ou d'ASAT supérieurs à 1,5 x LSN, de phosphatase alcaline supérieurs à 2 x LSN (sauf si expliqués par un trouble hépatique chronique stable) ou de bilirubine totale supérieurs à 1,5 x LSN (sauf en cas de syndrome de Gilbert ou de trouble non lié au foie) (voir rubrique 4.3, 4.4 et 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose n'est requis pour les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Les données sont très limitées chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, par conséquent, les patients avec une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <30 mL/min) ne doivent être traités par le tolebrutinib que si le bénéfice l'emporte sur le risque et ces patients doivent être étroitement surveillés pour détecter des signes de toxicité. Il n'existe pas de données chez les patients dialysés (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Cenrifki chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Ce médicament est destiné à une utilisation par voie orale. Cenrifki doit être pris au cours d'un repas, de préférence à la même heure chaque jour. Les comprimés doivent être avalés entiers avec de l'eau (voir rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère. Patients ayant des taux sériques de base des ALAT ou des ASAT supérieurs à 1,5 x LSN, de phosphatase alcaline supérieurs à 2 x LSN (sauf si expliqués par un trouble hépatique chronique stable) ou de bilirubine totale supérieurs à 1,5 x LSN (sauf en cas de syndrome de Gilbert ou de trouble non lié au foie) (voir sections 4.2, 4.4 et 5.2).

Patients présentant une immunodéficiência sévère (par exemple, syndrome d'immunodéficiência acquise (SIDA), maladie de la moelle osseuse, ou infections actives sévères non contrôlées (voir sections 4.4 et 4.8).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Lésion hépatique d'origine médicamenteuse (DILI)

Des DILI cliniquement significatives, y compris une insuffisance hépatique aiguë ayant conduit à une transplantation et/ou au décès, ont été rapportées chez des patients traités par des inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton, dans les essais cliniques, y compris avec le tolebrutinib (voir rubrique 4.8). Les patients présentant une maladie hépatique préexistante, prenant d'autres médicaments hépatotoxiques, compléments alimentaires ou à base de plante peuvent présenter un risque accru de développer une DILI lors de la prise de tolebrutinib. L'utilisation concomitante de tolebrutinib avec d'autres médicaments hépatotoxiques, en particulier pendant les 12 premières semaines d'administration, doit être entreprise avec prudence, et des alternatives thérapeutiques à ces médicaments doivent être envisagées si possible. L'utilisation de compléments alimentaires ou à base de plantes présentant une hépatotoxicité potentielle doit être évitée pendant le traitement par tolebrutinib. Le tolebrutinib est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère (voir rubrique 4.3).

Mesures de sécurité à prendre pour atténuer le risque de lésion hépatique sévère.

Ne pas instaurer de traitement par tolebrutinib chez les patients présentant une maladie hépatique aiguë ou chronique préexistante, ou chez ceux ayant des taux sériques de base des ALAT ou des ASAT supérieurs à 1,5 fois la LSN, des phosphatases alcalines supérieurs à 2 fois la LSN (sauf si expliqués par un trouble hépatique chronique stable) ou de bilirubine totale supérieurs à 1,5 fois la LSN (sauf en cas de syndrome de Gilbert ou de trouble non lié au foie).

Pour atténuer le risque de DILI significative ou irréversible, effectuer des analyses du sang pour les ALAT, les ASAT, les phosphatases alcalines et la bilirubine avant l'initiation, puis chaque semaine pendant les 12 premières semaines et chaque mois du 4^{ème} à 12^{ème} mois après l'initiation du traitement. Entre le 12^{ème} et le 24^{ème} mois, effectuer une surveillance tous les 6 mois. Une surveillance périodique par la suite peut être effectuée selon les besoins. La surveillance hebdomadaire doit être réinstaurée suite à une interruption thérapeutique liée à une élévation des transaminases ou à une période sans traitement d'une durée égale ou supérieure à un an. Surveiller les transaminases sériques et la bilirubine pendant le traitement, en particulier chez les patients qui développent des symptômes évocateurs de dysfonctionnement hépatique tels que fatigue, nausées, vomissements, douleur ou sensibilité abdominale dans le quadrant supérieur droit, fièvre, éruption cutanée, anorexie, ou ictère et/ou éosinophilie. Envisager une surveillance supplémentaire lorsque

Cenrifki est administré avec d'autres médicaments potentiellement hépatotoxiques. Si une DILI est suspectée d'être induite par tolebrutinib, arrêter le traitement. Si la lésion hépatique induite par tolebrutinib est peu probable car une autre cause probable a été identifiée, la reprise du traitement peut être envisagée lorsque les ALAT ou les ASAT diminuent à moins de 1,5 fois la LSN. Suspendre ou arrêter définitivement le traitement si aucune cause alternative de DILI n'est identifiée (voir rubrique 4.2).

Les professionnels de santé doivent être familiarisés avec le matériel éducatif préparé pour la gestion du risque de DILI, y compris la surveillance de la fonction hépatique. Les prescripteurs doivent fournir le guide patient à chaque patient/soignant et les informer de l'importance de l'observance de la surveillance biologique programmée, des signes et symptômes de DILI, et de la conduite à tenir en cas de signes de DILI. Les prescripteurs doivent informer les patients de la présence d'une carte patient dans la boîte de Cenrifki et de la nécessité de la conserver sur eux à tout moment pendant toute la durée du traitement, afin de la présenter à tout autre professionnel de santé impliqué dans leur prise en charge.

Infections

Le tolebrutinib peut rendre les patients plus sensibles aux infections. Les patients présentant une infection aiguë ou chronique active, y compris les infections opportunistes, ne doivent pas débiter le traitement tant que l'infection n'est pas résolue. Surveiller les patients pour détecter les signes et symptômes d'infection, évaluer rapidement et traiter de manière appropriée. Si un patient développe une infection grave, l'interruption du traitement par tolebrutinib doit être envisagée et le rapport bénéfice/risque doit être réévalué avant la reprise du traitement. Le tolebrutinib est contre-indiqué chez les patients présentant une immunodéficience sévère, une maladie de la moelle osseuse ou des infections actives sévères non contrôlées (voir rubrique 4.3).

Utilisation concomitante avec des immunosuppresseurs

La sécurité liée à l'utilisation concomitante d'immunosuppresseurs avec le tolebrutinib n'a pas été étudiée. Cependant, des taux d'infection plus élevés ont été observés lorsque le tolebrutinib était utilisé de manière concomitante avec des immunosuppresseurs, y compris les corticostéroïdes. La prudence est recommandée lors de l'utilisation concomitante d'autres médicaments immunosuppresseurs avec le tolebrutinib. Les données sont non concluantes quant à savoir si l'utilisation concomitante de corticostéroïdes pour le traitement symptomatique des poussées est associée à un risque accru d'infections (voir rubrique 4.5).

Immunisation

La sécurité liée à l'immunisation par des vaccins vivants atténués ou vivants après un traitement par tolebrutinib n'a pas été étudiée. Cependant, l'utilisation de vaccins vivants atténués ou vivants peut comporter un risque d'infections et doit donc être évitée. Si des vaccins vivants atténués ou vivants sont nécessaires, ils doivent être administrés au moins 2 mois avant l'instauration du traitement par tolebrutinib. En raison de son mécanisme d'action sur la fonction des lymphocytes B, le tolebrutinib peut interférer avec la réponse immunitaire induite par les vaccins inactivés. Dans la mesure du possible, effectuer toutes les vaccinations par les vaccins inactivés appropriées à l'âge conformément aux recommandations vaccinales en vigueur avant l'instauration du traitement par tolebrutinib (voir rubrique 4.5).

Hémorragies

Des événements hémorragiques ont été rapportés chez les patients traités par tolebrutinib (voir rubrique 4.8). Les événements hémorragiques les plus fréquemment rapportés étaient des manifestations cutané-muqueuses incluant pétéchies, contusions, tendances aux ecchymoses et saignements menstruels abondants. La majorité des cas était d'intensité légère. Aucun des événements

hémorragiques rapportés n'étaient associés à une thrombocytopénie. Surveiller l'apparition de signes et de symptômes hémorragiques, notamment des pétéchies, une tendance aux ecchymoses et des saignements inhabituels. Faire preuve de prudence chez les patients présentant des troubles hémorragiques, une dysfonction plaquettaire connue ou une numération plaquettaire inférieure à 150 000/mcL ou lors de l'utilisation concomitante du tolebrutinib avec des anticoagulants, des agents antiplaquettaires ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque de saignement (voir rubrique 4.5). Si l'administration concomitante ne peut être évitée, augmenter la fréquence de surveillance des signes et symptômes. Si une opération chirurgicale est prévue, évaluez le rapport bénéfice/risque de la suspension du traitement par le tolebrutinib pendant 3 à 7 jours avant et après l'intervention, en tenant compte de la nature de la chirurgie et du risque de saignement. En fonction de la sévérité des saignements, interrompre ou arrêter le traitement par le tolebrutinib et fournir un traitement symptomatique approprié.

Tumeurs malignes

Il ne semble pas y avoir de risque accru de tumeur maligne avec le tolebrutinib dans l'expérience des essais cliniques. Cependant, des cancers secondaires ont été rapportés chez des patients atteints de cancer traités par des inhibiteurs de la BTK, le type le plus fréquent étant les cancers cutanés non mélanocytaires.

Fibrillation/flutter atrial

Des cas de fibrillation/flutter atrial ont été rapportés chez les patients traités par tolebrutinib. Les patients ayant des antécédents d'arythmie cardiaque, en particulier de fibrillation/flutter atrial, et ceux présentant des facteurs de risque de développer une fibrillation atriale (tels qu'une insuffisance cardiaque ou une hypertension) peuvent présenter un risque accru. Surveiller les signes et symptômes de fibrillation/flutter atrial, notamment palpitations, vertiges, essoufflement ou gêne thoracique, et prendre en charge de manière appropriée.

Idées et comportements suicidaires

Une association causale entre le traitement par tolebrutinib et un risque accru d'idées et de comportements suicidaires n'a pas été établie, cependant des cas d'idées et de comportements suicidaires ont été rapportés chez des patients recevant le tolebrutinib. Les patients et les aidants doivent être informés de la nécessité d'être attentifs aux changements inhabituels de l'humeur ou du comportement, ou à l'apparition de pensées suicidaires, de comportements suicidaires ou de pensées d'automutilation, et de signaler immédiatement ces symptômes aux professionnels de santé.

Interactions avec les inhibiteurs modérés ou puissants du cytochrome P2C8

L'utilisation de médicaments qui inhibent l'activité du CYP2C8 devrait entraîner une augmentation des taux de tolebrutinib et une diminution des taux du métabolite actif M2. Par précaution, l'utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés ou puissants du CYP2C8 avec le tolebrutinib doit être évitée (voir rubrique 4.5).

Interactions avec les inducteurs modérés ou puissants du CYP3A/2C8

L'utilisation concomitante du tolebrutinib avec des inducteurs modérés ou puissants du CYP3A/2C8 doit être évitée. Si un inducteur modéré ou puissant du CYP3A/2C8 doit être utilisé à court terme (< 2 semaines), le traitement par tolebrutinib peut être poursuivi. Les effets du tolebrutinib peuvent être diminués pendant cette période (voir rubrique 4.5).

Excipient à effet notoire

Lactose

Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou une malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le tolebrutinib est principalement métabolisé par le CYP2C8 et dans une moindre mesure par le CYP3A4. Le métabolite actif M2 est formé à partir du tolebrutinib exclusivement via le CYP2C8 et est principalement métabolisé par le CYP3A4/5 et, dans une moindre mesure, par le CYP2D6.

Inhibiteurs puissants ou modérés du CYP2C8

L'administration concomitante d'un inhibiteur puissant du CYP2C8 (gemfibrozil 600 mg deux fois par jour) a augmenté l'ASC et la Cmax du tolebrutinib de 8,4 fois et 5,4 fois, tandis que l'ASC et la Cmax de M2 ont diminué de 25 fois et 50 fois, par rapport à l'administration unique de tolebrutinib lors d'un repas. La pertinence clinique de cette interaction est incertaine. Par précaution, l'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP2C8 (par exemple, gemfibrozil) ou d'inhibiteurs modérés du CYP2C8 (par exemple, deferasirox, letermovir, selpercatinib) avec le tolebrutinib doit être évitée (voir rubrique 4.4). En cas de statut connu de métaboliseur lent du CYP2C8 chez un patient, la prudence est de mise en raison des modifications potentielles de l'exposition au tolebrutinib et au métabolite M2.

Inducteurs puissants ou modérés du CYP3A/2C8

L'administration concomitante d'un inducteur puissant du CYP3A/2C8 (rifampicine 600 mg une fois par jour) a diminué l'ASC et la Cmax du tolebrutinib de 6,2 fois, tandis que l'ASC et la Cmax de M2 ont diminué de 2,4 fois et 1,9 fois chez des sujets sains. Un inducteur modéré du CYP3A/2C8, efavirenz, pourrait également diminuer les expositions au tolebrutinib et au métabolite M2. L'administration concomitante du tolebrutinib avec des inducteurs puissants du CYP3A/2C8 (par exemple, carbamazépine, phénytoïne, rifampicine, millepertuis) ou des inducteurs modérés du CYP3A/2C8 (par exemple, bosentan, efavirenz, etravirine, nafcilline) doit être évitée. Si un inducteur modéré ou puissant du CYP3A/2C8 doit être utilisé à court terme (<2 semaines), le traitement par tolebrutinib peut être poursuivi (voir rubrique 4.4).

Immunosuppresseurs

La prudence est recommandée lors de l'utilisation concomitante d'autres médicaments immunosuppresseurs (par exemple, corticostéroïdes chroniques, traitements de fond antirhumatismaux [DMARD] non biologiques et biologiques, mycophénolate mofétil, cyclophosphamide, azathioprine) avec le tolebrutinib (voir rubrique 4.4).

Immunisations

La sécurité de l'immunisation par des vaccins vivants atténués ou vivants (par exemple, varicelle-zona, poliomyélite par voie orale, vaccins grippaux par voie nasale) après un traitement par tolebrutinib n'a pas été étudiée et doit être évitée en raison du risque potentiel d'infections. L'efficacité des vaccins inactivés peut être réduite pendant le traitement par tolebrutinib (voir rubrique 4.4).

Agents antiplaquettaires ou anticoagulants

Il convient d'être prudent lors de l'utilisation concomitante du tolebrutinib avec des anticoagulants (par exemple, warfarine, héparine, apixaban, rivaroxaban, édoxaban) ou des agents antiplaquettaires (par exemple, clopidogrel, ticagrélor, prasugrel) en raison du risque d'événements hémorragiques. Si l'administration concomitante ne peut être évitée, augmenter la fréquence de surveillance des signes et symptômes de saignements (voir rubrique 4.4).

Substrats des transporteurs

Le tolebrutinib a montré un potentiel d'inhibition des transporteurs P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 et MATE1 in vitro. Il existe donc un risque potentiel d'interactions médicamenteuses. Par conséquent, la prudence est recommandée lors de l'administration concomitante de tolebrutinib avec des substrats sensibles de la P-gp, de la BCRP, des OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 ou MATE1 ayant une marge thérapeutique étroite (par exemple la digoxine, la ciclosporine, le tacrolimus).

Inhibiteurs puissants du CYP3A

Aucune différence cliniquement significative dans la pharmacocinétique du tolebrutinib n'a été observée lorsqu'il est co-administré avec un inhibiteur puissant du CYP3A (itraconazole 200 mg par jour). L'administration concomitante de tolebrutinib 60 mg lors d'un repas avec l'itraconazole (200 mg une fois par jour pendant 4 jours) a augmenté l'ASC et la Cmax du tolebrutinib de 1,88 et l'ASC et la Cmax de M2 de 1,78. Aucun ajustement de la dose de tolebrutinib n'est nécessaire pendant la co-administration avec des inhibiteurs puissants du CYP3A.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation du tolebrutinib chez la femme enceinte. Le tolebrutinib et/ou ses métabolites traversent le placenta chez les lapines. Les études chez l'animal avec le tolebrutinib n'indiquent pas d'effets nocifs sur la reproduction. Cependant, il n'existe pas suffisamment d'information sur le développement embryo-fœtal avec le métabolite actif M2. Par conséquent, un risque pour l'enfant à naître n'est pas à exclure (voir rubrique 5.3). Cenrifki n'est pas recommandé durant la grossesse et chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

Il n'y a pas suffisamment d'informations sur l'excrétion du tolebrutinib ou de ses métabolites dans le lait maternel humain. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons allaités ne peut être exclu. Une décision doit être prise pour savoir s'il faut arrêter l'allaitement ou s'abstenir/arrêter le traitement, en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Les effets de Cenrifki sur la fertilité chez les humains sont inconnus. Les études chez l'animal avec le tolebrutinib et son métabolite M2 n'ont montré aucun effet indésirable sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Cenrifki n'a pas ou a une influence négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont la COVID-19 (25.5%) et les infections des voies respiratoires supérieures (16.9%) (voir rubrique 4.4). L'effet indésirable grave le plus fréquent est la pneumonie à COVID-19 (1.1 %).

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés dans les études cliniques avec le tolebrutinib sont listés ci-dessous dans le Tableau 2. Les effets indésirables sont répertoriés par classe de systèmes d'organes MedDRA et par catégories de fréquence. Les fréquences sont définies comme : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et indéterminé (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles). Pour chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 2 : Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes MedDRA (SOC)	Très fréquent	Fréquent
Infections et infestations	COVID-19 ¹ Infections des voies aériennes supérieures ¹	Grippe Infections des voies aériennes inférieures et pulmonaires ¹
Affections vasculaires		Tendance aux ecchymoses ² Pétéchies Contusion
Affections gastro-intestinales		Douleur abdominale ¹
Affections du système reproducteur et des seins		Saignement menstruel abondant ²
Investigations		Alanine aminotransférase augmentée (ALAT) ³

¹ Inclut plusieurs termes préférentiels.

² Données groupées des études cliniques EFC16645 (HERCULES), EFC16033 (GEMINI I) et EFC16034 (GEMINI II)

³ ALAT supérieure à 3 fois la LSN.

Description de certains effets indésirables

Lésion hépatique induite par le médicament (DILI)

Dans l'étude pivotale EFC16645 (HERCULES), des élévations des ALAT supérieures à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ont été observées chez 4,0% des patients traités par le tolebrutinib et 1,6 % des patients recevant le placebo. Parmi les 754 patients traités par le tolebrutinib, 0,5% ont présenté des élévations des ALAT supérieures à 20 fois la LSN, et 0,3% ont eu des élévations de des ALAT supérieures à 3 fois la LSN avec des augmentations concomitantes de la bilirubine supérieures à 2 fois la LSN, toutes sans causes alternatives de DILI et toutes survenues dans les trois mois suivant l'initiation du traitement par le tolebrutinib. Chez la majorité des patients, les enzymes hépatiques se sont normalisées spontanément sans séquelles après l'arrêt définitif du tolebrutinib. Un patient a développé une insuffisance hépatique nécessitant une transplantation hépatique et est décédé par la suite en raison d'une complication post-transplantation (voir rubrique 4.4).

Infections

Dans l'étude pivotale EFC16645 (HERCULES), 54,4% des patients recevant le tolebrutinib ont présenté des infections. Parmi ces patients, 5,2% ont rapporté des infections sévères (Grade 3 ou supérieur) comparativement à ceux traités par le placebo (2,9 %). Les effets indésirables infectieux les plus fréquents étaient la COVID-19 (25,5%) et les infections des voies aériennes supérieures (16,9%). La majorité de ces patients ont vu leurs symptômes se résoudre sans arrêt définitif du tolebrutinib. Cependant, un cas mortel de pneumonie (bactérienne) est survenu chez un patient handicapé dans un

contexte de retard de prise en charge, traité par le tolebrutinib 60 mg pendant 1,8 an (voir rubrique 4.4).

Pétéchies, tendance aux ecchymoses, saignement menstruel abondant, contusions

Dans les études cliniques EFC16645 (HERCULES), 2.7% des patients traités par le tolebrutinib ont présenté des pétéchies, comparativement à 0,3% des patients traités par placebo et 3,9% des patients traités par le tolebrutinib ont présenté des contusions comparativement à 1,1% des patients par le placebo (1.1%). Dans les études cliniques EFC16645 (HERCULES), EFC16033 (GEMINI I) et EFC16034 (GEMINI II), 1,5% des patients traités par le tolebrutinib ont montré une tendance aux ecchymoses, contre 0% de ceux sous placebo et 0,3 % de ceux sous tériflunomide. Des saignements menstruels abondants sont survenus chez 1,7% des patientes traitées par le tolebrutinib, contre 0.3% de celles sous placebo et 1 % de celles sous tériflunomide. 1% des patientes traitées par le tolebrutinib présentant des saignements menstruels abondants ont également développé une anémie légère à modérée. Aucun des cas de pétéchies, d'ecchymoses, de saignements menstruels abondants ou de contusions n'étaient associés à une thrombocytopénie dans les essais cliniques. La plupart des cas étaient légers. Les patients sous anticoagulants ou traitements antiplaquettaires, ceux ayant des antécédents significatifs de saignement dans les 6 mois précédant la sélection des patients des études cliniques, des troubles de la coagulation, une dysfonction plaquettaire connue, des numérations plaquettaires inférieures à 150 000/mcL, ou une chirurgie majeure dans les 4 semaines précédant la sélection des patients des études cliniques ont été exclus des essais (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après l'autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé sont invités à signaler tout effet indésirable suspecté via [le système national de déclaration listé à l'Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Cenrifki 240 mg par jour pendant une durée allant jusqu'à 14 jours a été bien toléré par des sujets adultes sains. Les signes et symptômes d'un surdosage en tolebrutinib n'ont pas été établis et il n'existe pas de traitement spécifique en cas de surdosage. Pour les patients qui présentent un surdosage, une surveillance étroite et un traitement symptomatique approprié doivent être mis en place.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : immunosuppresseurs, immunosuppresseur sélectifs, code ATC : L04AA62

Mécanisme d'action

Le tolebrutinib est essentiellement un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (BTK). Bien que le mécanisme exact par lequel le tolebrutinib exerce son effet thérapeutique dans la SEP ne soit pas entièrement compris, des données suggèrent qu'il exerce son effet thérapeutique dans la SEP aussi bien en périphérie qu'au niveau du SNC en inhibant l'activation des lymphocytes B, des macrophages et des microglies.

Effets pharmacodynamiques

L'occupation médiane à l'état d'équilibre de la BTK dans les cellules mononucléées du sang périphérique a été maintenue à plus de 90 % sur 24 heures chez des sujets sains ayant reçu 60 mg/jour de tolebrutinib au cours d'un repas.

Électrophysiologie cardiaque

L'effet du tolebrutinib et du métabolite actif M2 sur l'intervalle QTc a été évalué à l'aide d'une modélisation de l'effet concentration-QTc à partir des données obtenues lors d'une étude de phase 1 avec un enregistrement ECG de haute qualité. Il n'y a eu aucun effet sur l'intervalle QTc ou d'autres paramètres ECG à des doses uniques allant jusqu'à 300 mg de tolebrutinib.

Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité du tolebrutinib dans la SEP-SP a été évaluée chez les patients adultes dans l'étude pivotale EFC16645 HERCULES, un essai randomisé, en double aveugle, à 2 bras, contrôlé par placebo, en groupes parallèles, multicentrique, basée sur la survenue des événements, avec une durée de traitement variable allant d'environ 24 à 48 mois.

Un total de 1131 patients ont été randomisés selon un rapport 2:1 pour recevoir soit le tolebrutinib 60 mg par jour (n=754), soit un placebo correspondant administré une fois par jour (n=377). Tous les patients (âgés de 18 à 60 ans inclus) avaient un diagnostic antérieur de sclérose en plaques récurrente-rémittente (SEP-RR), un diagnostic actuel de SEP-SP, une preuve documentée de progression du handicap observée au cours des 12 mois précédant l'inclusion des patients dans l'étude, un score EDSS (Expanded Disability Status Scale) de 3 à 6,5, et une absence de poussées cliniques pendant au moins 24 mois. Il n'y avait aucun critère d'exclusion basé sur l'activité IRM à l'inclusion. Les patients présentant des taux d'ALAT, d'ASAT, de bilirubine totale supérieurs à 1,5 fois la LSN (sauf en cas de syndrome de Gilbert ou de trouble non lié au foie) ou de phosphatases alcalines supérieurs à 2 fois la LSN ont été exclus. Des évaluations neurologiques ont été effectuées toutes les 12 semaines et lors d'une suspicion de poussée. Des IRM cérébrales ont été réalisées à l'inclusion puis aux mois 6, 12, 18, 24, 36, et ensuite annuellement jusqu'à la fin de l'étude.

Les caractéristiques démographiques et cliniques à l'inclusion étaient équilibrées entre les deux groupes de traitement. À l'inclusion, l'âge moyen des patients était de 48,9 ans ; 61,5 % étaient des femmes. Le temps médian depuis l'apparition des symptômes de la SEP-RR était de 16,2 ans et le score EDSS moyen était de 5.5. À l'inclusion, 12,7 % des patients présentaient une ou plusieurs lésions T1 rehaussées par le Gd.

Le critère d'évaluation principal était le délai jusqu'à la survenue d'une progression du handicap confirmée à 6 mois (CDP). La progression du handicap était définie comme une augmentation de 1.0 point ou plus du score EDSS initial lorsque le score EDSS initial était de 5.0 ou moins, ou de 0.5 point ou plus lorsque le score EDSS initial était supérieur à 5.0. La progression du handicap était considérée comme confirmée lorsque l'augmentation du score EDSS était observée lors d'une visite programmée, au moins six mois après la première constatation de l'aggravation neurologique, et à condition qu'aucune poussée n'ait eu lieu dans les 90 jours précédant les évaluations EDSS initiale et de confirmation de la progression du handicap. Les critères d'évaluation supplémentaires comprenaient des lésions T2 hyperintenses nouvelles ou élargies, le délai jusqu'à la survenue d'une progression du handicap confirmée à 3 mois, l'amélioration du handicap confirmée à 6 mois (CDI), et une augmentation de 20 % du test de marche chronométré de 25 pieds (7,6m) (T25-FW) et du test de 9 trous (9-HPT) confirmée pendant au moins 3 mois.

Sur la base de l'analyse du délai de survenue de l'évènement, le risque de CDP à 6 mois a été significativement réduit de 31% chez les patients traités par tolebrutinib par rapport au placebo (voir Figure 1). Le tolebrutinib a également réduit de manière significative le risque de CDP à 3 mois de 24 %. L'analyse IRM a montré que les patients traités par le tolebrutinib présentaient une réduction significative de 38 % du nombre moyen ajusté de lésions T2 hyperintenses nouvelles ou élargies par rapport aux patients traités par placebo. Globalement, les résultats du critère d'évaluation secondaire "augmentation maintenue de 20 % du 9-HPT" n'ont pas atteint la significativité statistique

; “T25-FW pendant au moins 3 mois” et “CDI à 6 mois”, n'ont pas atteint la significativité statistique formelle selon l'ordre hiérarchique de tests préspecifiés.

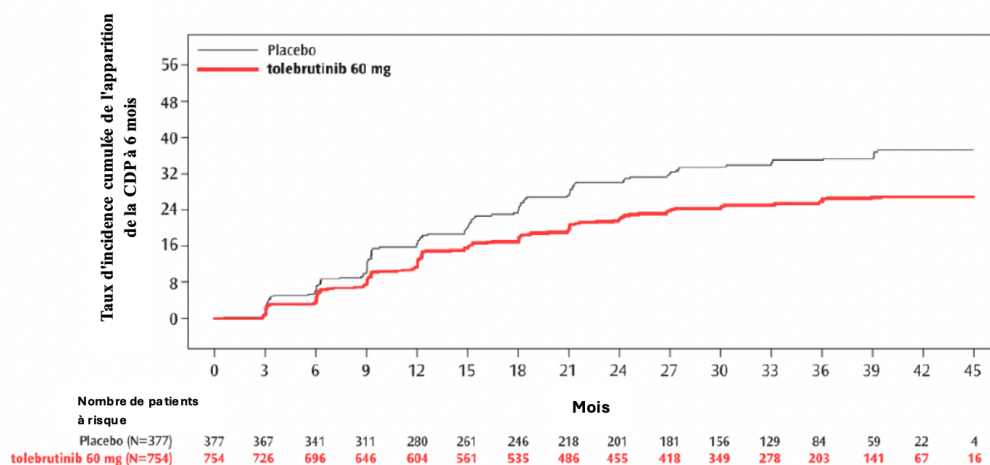
Des résultats d'efficacité plus détaillés sont présentés dans le Tableau 3 et les courbes de Kaplan-Meier pour la CDP à 6 mois sont fournies dans la Figure 1.

Tableau 3 – Critères cliniques et IRM chez les patients adultes atteints de SEP-SP pour l'étude EFC16645 (HERCULES)

	Tolebrutinib 60 mg par jour N = 754	Placebo N = 377
Critères cliniques		
CDP à 6 mois, Proportion de patients	22,6%	30,7%
Rapport de risque (IC à 95%)	0,69 (0,55-0,88)	
CDP à 3 mois, Proportion de patients	27,6%	34,2%
Rapport de risque (IC à 95%)	0,76 (0,61-0,94)	
Augmentation maintenue de 20 % du 9-HPT pendant au moins 3 mois, Proportion de patients	19,0%	19,6%
Rapport de risque (IC à 95%)	0,97 (0,74-1,29)	
Augmentation maintenue de 20% du T25-FW pendant au moins 3 mois ; Proportion de patients	41,1%	49,6%
Rapport de risque (IC à 95%)	0,77 (0,64-0,92)	
CDI à 6 mois, Proportion de patients	8,6%	4,5%
Rapport de risque (IC à 95%)	1,88 (1,10-3,21)	
Critères IRM		
Nouvelles lésions hyperintenses en T2 et/ou en expansion par an	1,8	2,9
Risque relatif (IC à 95%)	0,62 (0,43-0,90)	

Statistiquement significatif après contrôle de la multiplicité

Figure 1 : Étude EFC16645 (HERCULES) - Courbe de Kaplan-Meier du taux d'incidence cumulée de l'apparition de la CDP à 6 mois - Population ITT



Le Tolebrutinib a démontré un bénéfice global sur le délai d'apparition (ou de survenue) d'une CDP à 6 mois chez les patients avec ou sans lésions T1 rehaussées par le Gd à l'inclusion, malgré des différences numériques dans l'ampleur des effets observés. L'effet du traitement par tolebrutinib sur le délai d'apparition d'une CDP à 6 mois dans le sous-groupe de patients présentant des lésions T1 rehaussées par le Gd à l'inclusion (SPMS active) (N = 142) (réduction du risque de 65 %, HR 0,35 [IC

95 % : 0,18–0,66]) était numériquement supérieur à celui observé dans le sous-groupe sans lésions T1 rehaussées par le Gd à l'inclusion (SPMS non active) (N = 989) (réduction du risque de 22 %, HR 0,78 [IC 95 % : 0,60–1,01]).

Les études EFC16033 (GEMINI I) et EFC16034 (GEMINI II) étaient deux études randomisées, en double aveugle, avec double placebo, contrôlées par traitement actif avec le tériflunomide chez des patients atteints de sclérose en plaques récurrente. Environ 99% des patients inclus avaient un diagnostic de SEP-RR et environ 1% de SEP-SP. Les deux études n'ont pas atteint leur objectif principal de démontrer une amélioration significative des taux annualisés de poussées (TAP) par rapport au tériflunomide. Une analyse préspecifiée des données regroupées des deux études a montré une réduction relative du risque de 29 % de l'aggravation du handicap confirmée à 6 mois (CDW) pour le tolebrutinib versus le tériflunomide (rapport de risque = 0,71 [IC 95 % : 0,53-0,95]), avec 77,9 % des événements d'aggravation du handicap confirmée à 6 mois représentant une progression indépendante de l'activité des poussées (PIRA), définie par l'absence de poussées confirmées dans les 90 jours précédant ou suivant le début de l'aggravation du handicap.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation concernant l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le tolebrutinib dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement de la sclérose en plaques (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du tolebrutinib a été étudiée chez des sujets sains et des patients atteints de SEP. Les valeurs moyennes de la concentration plasmatique maximale (C_{max}) et de l'ASC du tolebrutinib ont augmenté de manière supérieure à la dose proportionnelle pour des doses comprises entre 5 et 60 mg, mais de manière proche à la dose proportionnelle pour des doses comprises entre 60 et 300 mg. À la dose recommandée de 60 mg par jour administrée au cours d'un repas, la concentration plasmatique moyenne à l'état d'équilibre (% coefficient de variation [CV]) et la concentration plasmatique maximale (C_{max}) pour le tolebrutinib étaient respectivement de 29,6 (60%) ng•h/mL et de 9,94 (62%) ng/mL, et de 84,6 (62%) ng•h/mL et de 27,5 (59%) ng/mL pour le métabolite M2. Le métabolite M2 présente une exposition de 2,4 à 6,5 fois supérieure à celle du composé parent et possède une puissance de liaison covalente similaire à celle du tolebrutinib sur la BTK à des concentrations nanomolaires.

Absorption

La biodisponibilité orale absolue du tolebrutinib après une dose orale unique de 60 mg administré au cours d'un repas était de 10,3%, augmentée de 2 fois par rapport à l'état à jeun. L'administration d'une dose orale unique de 60 mg au cours d'un repas a conduit à une augmentation de l'exposition au tolebrutinib de 1,77 fois sans augmentation de l'exposition au métabolite M2. Le délai médian pour atteindre la C_{max} du tolebrutinib et du métabolite M2 était d'environ 1,3 heure dans toutes les populations étudiées.

Distribution

Le volume de distribution à l'état d'équilibre du tolebrutinib était d'environ 255L. La fraction non liée *in vitro* du tolebrutinib et du métabolite M2 variait respectivement de 11,1 à 12,5 % et de 8,65 à 38 %. Chez les sujets sains, le tolebrutinib et le métabolite M2 apparaissent dans le liquide céphalorachidien (LCR), avec un rapport moyen LCR/plasma allant respectivement jusqu'à 1,16 et 0,45.

Métabolisme

Le tolebrutinib est principalement métabolisé par le CYP2C8 et dans une moindre mesure par le CYP3A4. Le métabolite M2 est formé à partir de tolebrutinib exclusivement via le CYP2C8 et est principalement métabolisé par le CYP3A4/5 et dans une moindre mesure par le CYP2D6. Le métabolite M2 présente une exposition 2,4 à 6,5 fois supérieure à celle du composé parent et possède une puissance de liaison covalente similaire à celle de tolebrutinib sur la BTK à des concentrations nanomolaires.

Élimination

Après des doses uniques allant jusqu'à 300 mg et des doses répétées allant jusqu'à 240 mg, les demi-vies terminales de tolebrutinib et de M2 étaient similaires (4,4 à 7,8 heures) et ne variaient pas en fonction de la dose que ce soit après une administration unique ou répétée une fois par jour, sans accumulation mesurable après administration répétée.

Excrétion

Après une dose unique de 60 mg de tolebrutinib radiomarqué chez des sujets sains, plus de 90% de la dose a été récupérée en 216 heures, dont la majorité (85%) de la radioactivité récupérée dans les 72 heures. 78% de la dose ont été récupérés dans les fèces et 14% dans l'urine. Le tolebrutinib inchangé représentait 3,8 % de la dose radiomarquée excrétée dans les fèces et était absent dans l'urine.

Populations particulières

Sexe, poids corporel, origine ethnique et patients âgés

Sur la base de statistiques descriptives des concentrations pharmacocinétiques observées chez les patients, le sexe, l'âge (entre 18 à 76 ans), le poids corporel (entre 37 à 143 kg) et l'origine ethnique n'ont eu aucun effet significatif sur la pharmacocinétique de tolebrutinib.

Insuffisance rénale

Après une dose orale unique de 60 mg de tolebrutinib administré au cours d'un repas chez des sujets présentant une insuffisance rénale sévère (DFG inférieur à 30 mL/min) ne nécessitant pas de dialyse, la C_{max} et l'ASC de tolebrutinib total et non lié étaient légèrement plus élevées ($\leq 1,6$ fois) par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale. La C_{max} du métabolite M2 total et non lié étaient similaires, et les ASC étaient légèrement plus élevées ($\leq 1,2$ fois). Il existe des données très limitées chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. Le tolebrutinib n'a pas été étudié chez les patients nécessitant une dialyse (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

Après une dose orale unique de 60 mg de tolebrutinib administré au cours d'un repas chez des sujets présentant une insuffisance hépatique légère, l'ASC de tolebrutinib total et non lié et l'ASC de M2 étaient similaires (entre 0,87 et 1,26 fois). Aucune étude formelle n'a été menée pour examiner les effets de l'insuffisance hépatique modérée ou sévère sur la pharmacocinétique de tolebrutinib. Le tolebrutinib est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère et chez les patients présentant des taux sériques initiaux d'ALAT ou d'ASAT supérieurs à $1,5 \times$ LSN, de phosphatase alcaline supérieurs à $2 \times$ LSN (sauf en cas de maladie hépatique chronique stable) ou de bilirubine totale supérieurs à $1,5 \times$ LSN (sauf en cas de syndrome de Gilbert ou de pathologie non hépatique) (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.4).

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité à doses répétées

Chez les rats, une toxicité limitant la dose a été observée dans l'étude de toxicité de 6 mois, consistant en des effets indésirables sur le système immunitaire (diminution de la réponse aux antigènes et une susceptibilité accrue aux parasites rectaux), des hémorragies dans divers tissus et organes (incluant des saignements intraoculaires), et des lésions cutanées. Les observations microscopiques dans le pancréas

(fibrose, inflammation chronique et hémorragies) correspondaient à une toxicité pancréatique spécifique à l'espèce observée avec les inhibiteurs de la BTK chez le rat. De manière générale, les toxicités étaient observées à la dose la plus faible administrée, correspondant à 23 et 29 fois l'ASC à l'état d'équilibre à la dose humaine maximale recommandée (DHMR), chez les rats mâles et femelles.

Dans une étude de toxicité dédiée de 6 mois avec une administration orale du métabolite M2 chez les rats, des toxicités similaires à celles du tolebrutinib ont été observées à la dose la plus faible administrée, correspondant à une exposition 6 fois supérieure chez les mâles et 12 fois supérieure chez les femelles à l'ASC à l'état d'équilibre du M2 chez l'homme à la DHMR du tolebrutinib.

Des hémorragies, des lésions cutanées, des effets sur le système immunitaire et des anomalies pancréatiques sont survenus dans l'étude de carcinogenèse de 2 ans chez le rat aux doses les plus faibles administrées correspondant à 1,2 fois et 4,4 fois l'ASC à l'état d'équilibre à la dose humaine maximale recommandée (DHMR), chez les rats mâles et femelles. Une augmentation de la mortalité a été observée chez les rats mâles à des expositions correspondant à une ASC à l'état d'équilibre 10 fois supérieure à celle observée à la DHMR, notamment en raison d'euthanasies prématurées liées à des hémorragies intraoculaires sévères. Dans l'ensemble, ces données indiquent que le traitement prolongé par tolebrutinib semble réduire la marge d'exposition aux toxicités jusqu'à atteindre un niveau présentant un risque clinique.

Dans une étude de toxicité de 9 mois avec le tolebrutinib chez les chiens, une tendance hémorragique accrue, considérée comme non délétère, a été observée dans plusieurs organes à des expositions correspondant à 15 fois l'ASC à l'état d'équilibre à la DHMR.

Potentiel génotoxique et cancérigène

Aucun potentiel génotoxique ou cancérigène n'a été observé pour le tolebrutinib ou pour le métabolite M2 sur la base des études conventionnelles *in vitro* et *in vivo*.

Toxicité de la reproduction

Aucun effet du tolebrutinib sur la reproduction, le développement embryo-fœtal ou le développement pré/postnatal n'a été observé chez le rat et le lapin à des expositions largement supérieures à celles observées chez l'humain (>100 fois l'ASC à l'état d'équilibre à la DHMR).

Cependant, une ossification incomplète de l'os hyoïde, dépendante de la dose, a été observée à une exposition cliniquement pertinente du métabolite M2 dans l'étude de développement embryo-fœtal menée avec le tolebrutinib chez le lapin (<1,3 fois l'ASC à l'état d'équilibre du M2 à la DHMR du tolebrutinib). La pertinence pour l'Homme est inconnue.

Aucun effet biologiquement significatif du métabolite M2 n'a été observé après administration orale directe dans les études sur la fertilité ou le développement pré- et postnatal chez le rat à des expositions cliniquement pertinentes.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline
Hypromellose
Crospovidone Type A
Stéarate de magnésium

Pelliculage du comprimé

Hypromellose
Dioxyde de titane
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)
Macrogol - polyéthylène glycol (400)

6.2 Incompatibilités

Non applicable

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ne pas conserver à une température supérieure à 30°C

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Blister en polyamide/aluminium/poly(chlorure de vinyle) - aluminium, insérées dans des étuis portefeuilles (7 ou 28 comprimés pelliculés) et conditionnées en boîtes de 7, 28 et 98 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisés.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250, Gentilly
France

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS CONCERNANT L'UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, section 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence de l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107c(7) de la Directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) doit soumettre le premier PSUR pour ce produit dans les 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS CONCERNANT L'UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) doit effectuer les activités de pharmacovigilance et les interventions requises détaillées dans le PGR convenu présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché et toute mise à jour ultérieure convenue du PGR.

Un PGR mis à jour doit être soumis :

- À la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- Chaque fois que le système de gestion des risques est modifié, en particulier à la suite de la réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque ou à la suite de l'atteinte d'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation des risques).

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Avant le lancement de Cenrifki dans chaque État membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) doit convenir du contenu et du format du programme éducationnel, y compris les supports de communication, les modalités de distribution et tout autre aspect du programme, avec l'autorité nationale compétente.

Le programme éducatif vise à minimiser le risque de lésion hépatique d'origine médicamenteuse (DILI).

Le titulaire de l'AMM doit s'assurer que dans chaque État membre où Cenrifki est commercialisé, tous les professionnels de santé et les patients susceptibles de prescrire, de délivrer ou d'utiliser Cenrifki ont accès/reçoivent le matériel éducationnel suivant :

- Matériel éducationnel pour les professionnels de santé (HCP)
- Matériel éducationnel pour les patients

1. **Matériel éducationnel pour les professionnels de santé :**

- Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).
- Guide Prescripteur.

1.1 Guide Prescripteur :

Le **Guide Prescripteur** comprend les éléments clés suivants :

- Liste des contre-indications
- Informations pertinentes sur le risque de DILI, leur surveillance et leur prise en charge :
 - Contexte :
 - Des cas de DILI cliniquement significatifs ont été rapportés lors des essais cliniques de phase 3 du tolebrutinib, incluant un patient ayant développé une insuffisance hépatique ayant nécessité une transplantation et décédé par la suite en raison d'une complication post-transplantation.
 - Incidence des cas d'augmentation des alanines transaminases sériques (ALAT) dans les essais cliniques, conformément aux informations du RCP.
 - Tous les cas d'élévations des ALAT >20x la limite supérieure de la normale (LSN) ou d'élévations des ALAT >3x LSN avec des augmentations concomitantes de la bilirubine >2x LSN sont survenus dans les 12 semaines suivant l'initiation du traitement par tolebrutinib.
 - Justification de la surveillance hebdomadaire pendant les 12 premières semaines.
 - Initiation du traitement :
 - Mesurer les taux sériques de transaminases sériques et de bilirubine totale avant l'initiation, puis chaque semaine pendant les 12 premières semaines, chaque mois du 4ème au 12ème mois, puis tous les 6 mois entre le 12ème et le 24ème mois de traitement par tolebrutinib :
 - ~ Envisager une surveillance supplémentaire lorsque le tolebrutinib est administré avec d'autres médicaments potentiellement hépatotoxiques.
 - Pendant le traitement :
 - Suivre les actions recommandées (y compris les modifications ou ajustements thérapeutiques) pour la prise en charge des transaminases élevées et des symptômes suggérant un dysfonctionnement hépatique.
 - Éviter les compléments alimentaires ou à base de plante avec une potentielle hépatotoxicité.
- Informations importantes à communiquer au patient :
 - Remettre le Guide Patient au patient et l'informer qu'une Carte Patient se trouve à l'intérieur de la boîte de Cenrifki qu'il doit la conserver sur lui à tout moment durant son traitement.
 - Informer le patient de l'importance de réaliser les tests de transaminases sériques et de bilirubine totale avant l'initiation, puis chaque semaine pendant les 12 premières semaines, chaque mois du 4ème au 12ème mois, puis tous les 6 mois entre le 12ème et le 24ème mois de traitement par tolebrutinib.
 - Eduquer le patient sur les signes et symptômes de lésions hépatiques.
 - Informer le patient de l'importance de prévenir le prescripteur en cas d'élévation des enzymes hépatiques.
 - Informer le patient de l'importance de prévenir le prescripteur en cas de signes de lésions hépatiques.

- Informer le patient de la nécessité d'avertir immédiatement le prescripteur en cas de test de la fonction hépatique manqué.
- Informer le patient d'éviter l'utilisation de compléments alimentaires ou à base de plante avec une potentielle hépatotoxicité pendant le traitement.

2. Matériel éducationnel pour les patients

- Notice d'information
- Guide Patient
- Carte Patient

2.1. Guide Patient :

Le Guide Patient comprend les éléments clés suivants :

- Une recommandation de lire la notice d'information et le Guide Patient avant de commencer le traitement.
- Une description du risque de lésions hépatiques d'origine médicamenteuse (DILI).
- Une description des signes et symptômes de DILI.
- Une description de la meilleure conduite à tenir si des signes et symptômes de DILI se manifestent.
- L'importance et la nécessité de faire les tests de transaminases sériques et de bilirubine totale avant l'initiation, puis chaque semaine pendant les 12 premières semaines et chaque mois du 4ème au 12ème mois, puis tous les 6 mois entre le 12ème et le 24ème mois du traitement par tolebrutinib.
- Informer immédiatement le prescripteur en cas de test de la fonction hépatique manqué.

2.2. Carte Patient :

La carte patient (incluse dans chaque boîte Cenrifki, avec la notice d'information) est conforme au RCP du produit et inclut les éléments clés suivants :

- Rappeler au patient que le tolebrutinib peut provoquer des problèmes hépatiques graves et nécessite une surveillance régulière stricte de la fonction hépatique.
- Les symptômes peuvent inclure fatigue, nausées, vomissements, douleurs abdominales, fièvre, éruption cutanée ou démangeaisons, perte d'appétit ou d'intérêt pour la nourriture, urine foncée, ou jaunissement de la peau ou des yeux.
- Consulter immédiatement un médecin ou demander un avis médical si des symptômes de problème hépatique apparaissent.
- Inclure les coordonnées du médecin prescripteur.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR DE LA BOÎTE
ÉTIQUETAGE DE L'EXTÉRIEUR DE LA BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Cenrifki 60 mg comprimés pelliculés
tolebrutinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 60 mg de tolebrutinib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également du lactose.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés pelliculés

7 comprimés pelliculés
28 comprimés pelliculés
98 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale

Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS**

Conserver hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. CONDITIONS SPÉCIALES DE CONSERVATION

Ne pas conserver au-dessus de 30°C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS SI APPROPRIÉ

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
France

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/25/2011/001 (7 comprimés pelliculés)
EU/1/25/2011/002 (28 comprimés pelliculés)
EU/1/25/2011/003 (98 comprimés pelliculés)

13. NUMÉRO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INSTRUCTIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Cenrifki 60 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE - BARRE 2D

Code-barres 2D contenant l'identifiant unique inclus

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR L'HOMME

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT INTERMEDIAIRE

ETUI

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Cenrifki 60 mg comprimés pelliculés
Tolebrutinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 60 mg de tolebrutinib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également : lactose.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés pelliculés

7 comprimés pelliculés

28 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

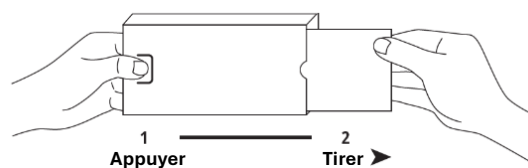
Voie orale

Lire la notice avant utilisation.

Instructions d'ouverture :

Appuyer sur 1 et en même temps tirer sur 2.

Appuyer et maintenir ici
Tirer la carte blister



6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS

Conserver hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. CONDITIONS SPÉCIALES DE CONSERVATION

Ne pas conserver au-dessus de 30°C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS SI APPROPRIÉ**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
France

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/25/2011/001 (7 comprimés pelliculés)
EU/1/25/2011/002 (28 comprimés pelliculés)
EU/1/25/2011/003 (98 comprimés pelliculés)

13. NUMÉRO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INSTRUCTIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Centrifki 60 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE BARRE - 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR L'HOMME

INDICATIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LE BLISTER

BLISTER THERMOFORMÉE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Cenrifki 60 mg comprimés pelliculés
Tolebrutinib

Voie orale

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sanofi Winthrop Industrie

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DE LOT

Lot

5. AUTRES

Jours de la semaine

Lundi

Mardi

Mercredi

Jeudi

Vendredi

Samedi

Dimanche

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LE BLISTER OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

FEUILLE D'ALUMINIUM DU BLISTER

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Cenrifki 60 mg comprimés pelliculés
tolebrutinib

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Sanofi Winthrop Industrie

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. AUTRES

Carte Patient

Face avant

Carte Patient - Cenrifki ▼(tolebrutinib)

Cette carte contient des informations importantes sur le tolebrutinib. **Veillez la conserver sur vous en permanence.** Veuillez lire attentivement la notice et le guide patient avant toute utilisation.

Ce médicament peut causer de graves problèmes hépatiques. Votre médecin doit vérifier que votre foie fonctionne bien. Vous devez effectuer les tests sanguins suivants :

- **Avant le début du traitement**
- **Une fois tous les 7 jours** pendant les 12 premières semaines,
- **Mensuellement** du 4^{ème} au 12^{ème} mois,
- **Tous les 6 mois** entre le 12^{ème} et le 24^{ème} mois.

Veillez-vous référer à la notice pour des informations de sécurité supplémentaires.

Face arrière

Signes et symptômes de problèmes hépatiques :

Informez immédiatement votre médecin si vous présentez des symptômes tels que fatigue, nausées, vomissements, douleurs abdominales, fièvre, éruption cutanée ou démangeaisons, perte d'appétit ou de l'envie de manger, urines foncées, ou jaunissement de la peau ou des yeux.

Autres médicaments et compléments :

Informez votre médecin, pharmacien ou infirmier(ère) si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre d'autres médicaments, en particulier ceux pouvant affecter votre foie, y compris les compléments à base de plantes et les compléments alimentaires. En cas de doute, consultez votre médecin.

Nom du médecin prescripteur :

Numéro de téléphone du médecin prescripteur :

B. NOTICE

Notice : Information pour le patient

Cenrifki 60 mg comprimés pelliculés tolebrutinib

- ▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Lisez attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Conservez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, demandez à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur nuire, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci inclut tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Cenrifki et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Cenrifki ?
3. Comment prendre Cenrifki ?
4. Effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Cenrifki ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations ?

1. Qu'est-ce que Cenrifki et dans quel cas est-il utilisé ?

Qu'est-ce que Cenrifki ?

Cenrifki contient la substance active tolebrutinib. C'est un inhibiteur de la protéine kinase qui module le système immunitaire.

Dans quel cas Cenrifki est-il utilisé ?

Cenrifki est utilisé pour traiter les adultes atteints de sclérose en plaques secondairement progressive (SEP-SP) sans poussée au cours des 2 dernières années.

Qu'est-ce que la sclérose en plaques ?

La sclérose en plaques (SEP) affecte le système nerveux central, en particulier les nerfs du cerveau et de la moelle épinière. Dans la SEP, le système immunitaire (le système de défense de l'organisme) fonctionne de manière anormale et attaque une couche protectrice (appelée gaine de myéline) autour des cellules nerveuses et provoque une inflammation. Cette inflammation empêche les nerfs de fonctionner correctement. La sclérose en plaque secondairement progressive (SPMS) est décrite comme un stade de la maladie qui fait suite à une période initiale de SEP récurrente (SEP-R) et qui est caractérisé par une aggravation progressive et constante de la fonction neurologique et une augmentation du handicap.

Comment fonctionne Cenrifki ?

Bien que le mode d'action de la substance active de Cenrifki, le tolebrutinib, ne soit pas clairement établi, il est supposé cibler des cellules immunitaires spécifiques du système nerveux central, appelées lymphocytes B et microglies. Cela devrait réduire l'activation du système immunitaire et prévenir l'inflammation causée par la SEP, ce qui ralentit la progression de la maladie.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Cenrifki ?

Ne prenez jamais Cenrifki :

- si vous êtes allergique au tolebrutinib ou à l'un des autres composants de ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6)
- si vous avez des problèmes de foie modérés à sévères.
- si vous avez un système immunitaire sévèrement affaibli (par exemple, si vous souffrez du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA), d'une maladie de la moelle osseuse ou d'infections sévères non contrôlées).

Si vous n'êtes pas sûr, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

Mises en garde et précautions d'emploi

Parlez à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre Cenrifki si :

- vous souffrez de maladie du foie
- si vous prenez ou prévoyez de prendre d'autres médicaments qui peuvent affecter votre foie, en particulier pendant les 12 premières semaines de traitement par Cenrifki. Votre médecin peut avoir besoin d'envisager des alternatives thérapeutiques à ces médicaments.
- si vous utilisez ou prévoyez d'utiliser des compléments alimentaires ou à base de plantes. Certains d'entre eux peuvent potentiellement affecter votre foie, et vous devez éviter de les utiliser pendant que vous prenez Cenrifki.
- Si vous avez une infection, ou vous êtes incapable de lutter contre les infections (voir rubrique 2 « infections »).
- si vous allez recevoir une vaccination (voir rubrique 2 « Vaccination »).
- si vous avez un trouble de la coagulation, avez récemment subi une intervention chirurgicale ou en avez une de prévue, ou prenez des médicaments qui peuvent augmenter votre risque de saignement (voir rubrique 2 « Autres médicaments et Cenrifki »).
- si vous avez des antécédents de troubles du rythme cardiaque, en particulier de fibrillation auriculaire.
- si vous avez ou avez eu des pensées d'automutilation ou suicidaires. Vous (ou votre soignant) devez contacter immédiatement votre médecin si de telles pensées surviennent.
- si vous prenez des médicaments qui peuvent affecter les taux de Cenrifki dans votre sang (voir rubrique 2 « Autres médicaments et Cenrifki »)

Ce médicament peut provoquer un dysfonctionnement de votre foie, en particulier au cours des 12 premières semaines. Informez immédiatement votre médecin si vous présentez des signes pouvant indiquer des problèmes de foie tels que :

- fatigue
- nausées
- vomissements
- douleurs abdominales
- fièvre
- éruption cutanée ou démangeaisons de la peau
- perte d'appétit ou perte d'intérêt pour la nourriture
- urine foncée
- jaunissement de la peau ou des yeux

Pour aider à réduire le risque de problèmes de foie, votre professionnel de santé effectuera un test sanguin pour vérifier votre foie :

- avant de commencer à prendre ce médicament
- après avoir commencé à prendre ce médicament
 - une fois tous les 7 jours pendant les 12 premières semaines
 - puis une fois par mois du 4^{ème} au 12^{ème} mois
 - puis une fois tous les 6 mois entre le 12^{ème} et le 24^{ème} mois

- par la suite, votre professionnel de santé vous indiquera quand planifier les futurs tests sanguins et à quelle fréquence ils doivent être effectués.

Si vous avez dû arrêter de prendre Cenrifki en raison de résultats anormaux des tests hépatiques, ou s'il y a eu une interruption de votre traitement d'un an ou plus, vous devez recommencer le calendrier des tests sanguins décrit ci-dessus dès la reprise du traitement par Cenrifki.

Si vous manquez un test sanguin programmé, informez immédiatement votre médecin et reprogrammez le test sanguin pour qu'il soit effectué dès que possible.

Infections

- Parlez à votre médecin avant de prendre Cenrifki si vous avez une infection ou si vous n'arrivez pas à lutter contre les infections. Cenrifki peut augmenter votre risque de contracter des infections. Si vous avez une infection active, vous ne devez pas commencer à prendre Cenrifki tant que l'infection n'a pas disparu.
- Informez immédiatement votre médecin si vous développez des signes ou symptômes d'infection tels que toux, fièvre, nez bouché ou qui coule, mal de gorge ou maux de tête, pendant le traitement par Cenrifki. Votre médecin vous examinera et pourra avoir besoin d'arrêter temporairement votre traitement si vous développez une infection grave.
- Les médicaments qui peuvent affaiblir votre système immunitaire (tels que les immunosuppresseurs) peuvent augmenter votre risque de contracter des infections lorsqu'ils sont utilisés en association avec Cenrifki (voir rubrique 2 « Autres médicaments et Cenrifki »). Votre médecin vous conseillera sur la conduite à tenir la plus appropriée si vous devez prendre de tels médicaments pendant le traitement par Cenrifki.

Vaccinations

- Informez votre médecin si vous avez récemment reçu un vaccin ou si vous allez en recevoir un prochainement.
- Vous ne devez pas recevoir de vaccins vivants ou vivants atténués pendant le traitement par Cenrifki, car cela peut augmenter votre risque de contracter des infections (voir rubrique 2 « Autres médicaments et Cenrifki »).
- Si vous avez besoin d'un vaccin vivant ou vivant atténué, il doit être administré au moins 2 mois avant le début du traitement par Cenrifki.
- Cenrifki peut affecter l'efficacité des vaccins inactivés. Votre médecin peut vous conseiller de compléter toutes les vaccinations par des vaccins inactivés recommandées avant de commencer le traitement par Cenrifki.

Guide Patient

Votre médecin vous remettra un Guide Patient contenant des informations de sécurité importantes dont vous devez être conscient lorsque vous recevez un traitement par Cenrifki. Il est important que vous lisiez ce guide.

Carte Patient

Une carte patient est incluse dans cette boîte. Lisez cette carte attentivement et conservez-la avec vous à tout moment au cours de votre traitement. Montrez-la à tout professionnel de santé impliqué dans votre parcours de soin.

Enfants et adolescents

Ne donnez pas ce médicament aux enfants et aux adolescents de moins de 18 ans car la sécurité et l'efficacité de Cenrifki n'ont pas été établies.

Autres médicaments et Cenrifki

Informez votre médecin, pharmacien ou infirmier si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Cela inclut les médicaments délivrés avec ou sans ordonnance, les médicaments à base de plantes et les compléments alimentaires. Cenrifki peut affecter le fonctionnement de certains autres médicaments et certains autres médicaments peuvent affecter le

fonctionnement de Cenrifki. Les médicaments, compléments alimentaires ou à base de plantes qui pourraient être nocifs pour le foie peuvent augmenter le risque de lésions hépatiques lorsqu'ils sont pris avec Cenrifki (voir rubrique 2 « Mises en garde et précautions d'emploi »).

En particulier, avant de prendre ce médicament, informez votre médecin si vous prenez ou avez récemment pris l'un des médicaments suivants.

Médicaments qui peuvent augmenter les taux de Cenrifki dans votre sang, ce qui peut accroître votre risque d'effets indésirables. Par exemple :

- Gemfibrozil - un médicament utilisé pour réduire le cholestérol
- Déférasirox - un médicament utilisé pour traiter la surcharge en fer
- Létermovir - un médicament utilisé pour prévenir les infections virales après une greffe de moelle osseuse
- Selpercatinib - un médicament utilisé pour traiter certains types de cancer

Médicaments qui peuvent diminuer les taux de Cenrifki dans votre sang, ce qui peut rendre Cenrifki moins efficace. Par exemple :

- Millepertuis - un produit à base de plantes utilisé pour traiter la dépression
- Rifampicine, Nafcilline - des antibiotiques utilisés pour traiter les infections bactériennes
- Carbamazépine, Phénytoïne - des médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie et les douleurs nerveuses
- Efavirenz, Etravirine - des médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH
- Bosentan - un médicament utilisé pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire

Médicaments qui peuvent fluidifier votre sang, ce qui peut augmenter votre risque de saignement. Par exemple :

- Warfarine, Héparine, Apixaban, Rivaroxaban, Édoxaban – médicaments qui préviennent la formation de caillots sanguins (anticoagulants)
- Clopidogrel, Ticagrélor, Prasugrel – médicaments qui empêchent les plaquettes sanguines de s'agréger (agents antiplaquettaires)

Médicaments qui peuvent augmenter votre risque d'infections. Par exemple :

- Médicaments qui peuvent affaiblir votre système immunitaire – immunosuppresseurs tels que le mycophénolate mofétil, le cyclophosphamide ou l'azathioprine, ainsi que les médicaments utilisés pour traiter l'inflammation tels que les traitements de fond antirhumatismaux ou les corticostéroïdes au long cours (voir rubrique 2 « Infections »).
- Vaccins vivants ou vivants atténués – tels que les vaccins contre la varicelle, la poliomyélite par voie orale ou la grippe par voie nasale (voir rubrique 2 « Vaccinations »).

Médicaments dont les concentrations dans le sang peuvent être augmentées lorsqu'ils sont pris avec Cenrifki, ce qui peut accroître le risque d'effets indésirables. Il convient de faire preuve de prudence lorsque ces médicaments sont associés à Cenrifki. Par Exemple :

- Cyclosporine et tacrolimus – médicaments utilisés pour diminuer les réactions immunitaires et prévenir le rejet d'organe
- Digoxine – médicament utilisé pour traiter les troubles du rythme cardiaque ou d'autres affections cardiaques

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

Il existe des informations limitées chez l'Homme sur l'utilisation de Cenrifki durant la grossesse. Un risque sur votre enfant à naître ne peut être complètement exclu. Par conséquent, Cenrifki n'est pas recommandé durant la grossesse et chez la femme susceptible de tomber enceinte (ou en âge de procréer) n'utilisant pas de contraception.

On ne sait pas si Cenrifki passe dans le lait maternel. Un risque pour l'enfant qui allaite ne peut être exclu. Si vous allaitez ou envisagez d'allaiter, parlez-en à votre médecin avant d'utiliser ce médicament. Vous et votre médecin devez décider si vous devez allaiter pendant que vous prenez ce médicament, en prenant en compte les bénéfices de l'allaitement pour votre enfant et les bénéfices du traitement à votre égard.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Cenrifki ne devrait pas altérer votre capacité à conduire ou à utiliser des machines.

Cenrifki contient du lactose

Cenrifki contient du lactose (un type de sucre). Si votre médecin vous a informé que vous avez une intolérance à certains sucres, contactez votre médecin avant de prendre ce médicament.

3. Comment prendre Cenrifki ?

Le traitement par Cenrifki doit être initié et supervisé par un médecin expérimenté dans le traitement de la sclérose en plaques.

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Cenrifki se présente sous forme de comprimé à prendre par voie orale. La dose recommandée est de 60 mg par voie orale une fois par jour à prendre au cours d'un repas, de préférence à la même heure chaque jour. Votre médecin surveillera votre fonction hépatique avant et pendant le traitement par Cenrifki. En fonction des résultats de ces tests de la fonction hépatique, votre traitement pourra être temporairement interrompu ou définitivement arrêté.

Si vous avez pris plus de Cenrifki que vous n'auriez dû

Si vous avez pris trop de Cenrifki, parlez-en à un médecin ou à un pharmacien.

Si vous oubliez de prendre Cenrifki

Prenez la dose dès que possible le même jour. Ne prenez pas de dose supplémentaire pour compenser une dose oubliée.

Si vous arrêtez de prendre Cenrifki

N'arrêtez pas de prendre Cenrifki et ne changez pas votre dose sans en avoir parlé au préalable à votre médecin. Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas chez tout le monde.

Effets indésirables graves :

Cenrifki peut provoquer un dysfonctionnement de votre foie (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10).

Informez votre médecin si vous présentez des symptômes tels que fatigue, nausées, vomissements, douleurs abdominales, fièvre, éruption cutanée ou démangeaisons de la peau, perte d'appétit ou d'intérêt pour la nourriture, urine foncée ou jaunissement de la peau ou des yeux.

Cenrifki peut augmenter votre risque de développer des infections (peut affecter plus de 1 personne sur 10).

Ce médicament peut provoquer une infection des bronches (bronchite) ou des poumons (pneumonie). Informez votre médecin si vous présentez ou développez des symptômes d'infection tels que toux, fièvre, nez bouché ou qui coule, mal de gorge et maux de tête.

Autres effets indésirables :

Très fréquents (peuvent affecter plus de 1 personne sur 10)

- COVID-19

Fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- Grippe
- Petite tache rouge ou violette causée par un saignement sous la peau (pétéchie).
- Augmentation des risques de contusions
- Douleurs abdominales (douleur au ventre)
- Règles abondantes
- Ecchymose (contusion)

Déclaration des effets indésirables

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci inclut tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration mentionné à l'Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité de ce médicament.

5. Comment conserver Cenrifki

Conservez ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte, la carte portefeuille et le blister après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ne pas conserver au-dessus de 30°C.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment jeter les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Cenrifki

La substance active est le tolebrutinib. Chaque comprimé pelliculé contient 60 mg de tolebrutinib. Les autres composants sont le lactose monohydraté, la cellulose microcristalline, l'hypermellose, la crospovidone (Type A), le stéarate de magnésium, le dioxyde de titane, l'oxyde de fer jaune (E172), l'oxyde de fer rouge (E172), le macrogol – polyéthylène glycol (400) (voir rubrique 2 « Cenrifki contient du lactose »).

Qu'est-ce que Cenrifki et contenu de l'emballage

Comprimé pelliculé de 60 mg : comprimé pelliculé orange, en forme de goutte, de 12,7 mm de longueur, gravé avec "60" sur un côté.

Votre médicament est fourni dans les tailles de conditionnement suivantes :

Boîtes de 7 comprimés pelliculés dans 1 blister aluminium-aluminium scellé dans un étui en carton.

Boîtes de 28 comprimés pelliculés dans 2 blisters aluminium-aluminium, (chaque blister contenant 14 comprimés) scellés dans un étui en carton.

Boîtes de 98 comprimés pelliculés dans 7 blisters aluminium-aluminium, (chaque blister contenant 14 comprimés) scellé dans un étui en carton.

Toutes les tailles de conditionnement peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250, Gentilly
France

Fabricant

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

Pour toute information sur ce médicament, veuillez contacter le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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
Т е л . : +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 Μ ο ν ο π ρ ό σ ω π η AEBE
Τ η λ : +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

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536 389

Suomi/Finland

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

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τ η λ : +357 22 741741

Sverige

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'information

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <https://www.ema.europa.eu>