

## **ALLEGATO I**

### **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cenrifki 60 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 60 mg di tolebrutinib.

### Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa contiene 140 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Compressa di lunghezza 12,7 mm, arancione, a forma di goccia, con l'incisione "60" su un lato.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Cenrifki è indicato per il trattamento di pazienti adulti con sclerosi multipla secondariamente progressiva (SPMS) senza ricadute negli ultimi 2 anni (vedere paragrafo 5.1).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere avviato e supervisionato da un medico esperto nella gestione della sclerosi multipla.

#### Posologia

La dose raccomandata è 60 mg per via orale una volta al giorno da assumersi durante un pasto. Il monitoraggio della funzionalità epatica deve essere eseguito prima e durante il trattamento (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

#### Modifiche della dose per aumenti dell'aminotransferasi

La Tabella 1 riassume le raccomandazioni per l'adeguamento della dose e il monitoraggio per i pazienti che mostrino transaminasi elevate durante la terapia (vedere paragrafo 4.4).

Tabella 1: Modifiche della terapia e monitoraggio delle transaminasi elevate

| Valori anomali                                                                                                                                                                                                | Modifiche della terapia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>ALT<sup>†</sup> o AST<sup>†</sup> &gt; 3 volte e ≤ 5 volte l'ULN<sup>†</sup> con sintomi clinici<sup>‡</sup> O associata bilirubina totale &gt; 2 volte l'ULN</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>Sospendere il trattamento.</li><li>Ripetere gli esami di laboratorio ogni 2-3 giorni fino a tendenza alla diminuzione di ALT o AST e monitorare una volta alla settimana fino a che ALT o AST risultino inferiori a 1,5 volte l'ULN.</li><li>Indagare per identificare le probabili cause.</li></ul> |

|                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• AST o ALT &gt; 5 volte l'ULN</li> </ul> | <p>Se viene identificata una causa alternativa diversa dalla lesione del fegato indotta da farmaci (DILI, drug induced liver injury), è possibile prendere in considerazione la ripresa del trattamento quando ALT o AST diminuisce a meno di 1,5 volte l'ULN. Al riavvio del trattamento, se ALT o AST è superiore a 3 volte l'ULN, interrompere definitivamente il trattamento.</p> <p>Se non viene identificata alcuna causa alternativa a DILI:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrompere definitivamente il trattamento se si è verificato uno qualsiasi dei seguenti situazioni iniziali: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ALT o AST superiore a 8 volte l'ULN</li> <li>○ ALT o AST superiore a 5 volte l'ULN per più di 2 settimane</li> <li>○ ALT o AST superiore a 3 volte l'ULN e bilirubina totale superiore a 2 volte l'ULN</li> </ul> </li> <li>• Se i criteri sopra indicati non sono soddisfatti, continuare il trattamento come clinicamente appropriato</li> </ul> |
|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

† ALT = alanina aminotransferasi; AST = aspartato aminotransferasi; ULN = limite superiore della norma

‡ Stanchezza, nausea, vomito, dolore o dolorabilità addominale, febbre, eruzione cutanea, anoressia, ittero e/o eosinofilia

### Dose saltata

Se una dose viene saltata all'ora prevista, assumere la dose il prima possibile lo stesso giorno. Non raddoppiare la dose il giorno successivo per compensare una dose saltata.

### Popolazioni speciali

#### *Anziani*

In base alle statistiche descrittive relative alla concentrazione farmacocinetica osservata, non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti di età superiore a 65 anni (vedere paragrafo 5.2).

#### *Compromissione epatica*

Non è necessario alcun adeguamento della dose per i pazienti con lieve compromissione epatica (Classe A di Child-Pugh), sebbene sia necessario prestare attenzione quando si avvia il trattamento in questi pazienti. Tolebrutinib è controindicato in pazienti con compromissione epatica da moderata (Classe B di Child-Pugh) a grave (Classe C di Child-Pugh) e in pazienti con ALT o AST sierica al basale superiore a 1,5 volte l'ULN, fosfatasi alcalina superiore a 2 volte l'ULN (a meno che non sia giustificata da una patologia epatica cronica stabile) o bilirubina totale superiore a 1,5 volte l'ULN (a meno che non sia dovuta a sindrome di Gilbert o patologia non correlata al fegato) (vedere paragrafi 4.3, 4.4. e 5.2).

#### *Compromissione renale*

Non sono necessari adeguamenti della dose per i pazienti con compromissione renale lieve o moderata. Sono disponibili dati molto limitati nei pazienti con compromissione renale grave, pertanto, i pazienti con compromissione renale grave (<30 mL/min di clearance della creatinina) devono essere trattati con tolebrutinib solo se il beneficio supera il rischio e i pazienti devono essere monitorati attentamente per rilevare eventuali segni di tossicità. Non ci sono dati in merito a pazienti che necessitano di dialisi (vedere paragrafo 5.2).

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Cenrifki nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

## Modo di somministrazione

Questo medicinale è per uso orale. Cenrifki deve essere assunto durante un pasto preferibilmente alla stessa ora ogni giorno. Deglutire le compresse intere con acqua (vedere paragrafo 5.2).

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Pazienti con compromissione epatica da moderata a grave. Pazienti con ALT o AST sierica al basale superiore a 1,5 volte l'ULN, fosfatasi alcalina superiore a 2 volte l'ULN (a meno che non sia giustificata da una patologia epatica cronica stabile) o bilirubina totale superiore a 1,5 volte l'ULN (a meno che non sia dovuta a sindrome di Gilbert o patologia non correlata al fegato) (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.2).

Pazienti con immunodeficienza grave (per es. sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS)), malattia del midollo osseo o infezioni attive gravi non controllate (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Danno Epatico da Farmaci (DILI – *Drug-induced liver injury*)

In pazienti trattati con inibitori della tirosina-chinasi di Bruton, nelle sperimentazioni cliniche, incluso tolebrutinib, sono stati segnalati casi di DILI clinicamente significativo, compresa l'insufficienza acuta del fegato che ha comportato il trapianto e/o il decesso (vedere paragrafo 4.8). I pazienti con patologia epatica preesistente e i pazienti che assumono altri farmaci epatotossici, integratori alimentari o a base di erbe, possono essere a maggior rischio di sviluppare DILI quando assumono tolebrutinib. L'uso concomitante di tolebrutinib con altri medicinali epatotossici, specialmente durante le prime 12 settimane di somministrazione, dovrebbe essere intrapreso con cautela e, se possibile, dovrebbero essere considerate opzioni alternative a tali farmaci. Durante il trattamento con tolebrutinib dovrebbe essere evitato l'uso di integratori alimentari o a base di erbe con potenziale epatotossicità. Tolebrutinib è controindicato nei pazienti con compromissione epatica da moderata a grave (vedere paragrafo 4.3).

#### **Misure di sicurezza da adottare per mitigare il rischio di danno epatico severo.**

Non iniziare tolebrutinib in pazienti con epatopatia acuta o cronica preesistente o in coloro che presentano ALT o AST sierica al basale superiore a 1,5 volte l'ULN, fosfatasi alcalina superiore a 2 volte l'ULN (a meno che non sia giustificata da una patologia epatica cronica stabile) o bilirubina totale superiore a 1,5 volte l'ULN (a meno che non sia dovuta a sindrome di Gilbert o a una patologia non correlata al fegato).

Per mitigare il rischio di DILI significativo o irreversibile, eseguire esami del sangue per ALT, AST, fosfatasi alcalina e bilirubina prima dell'avvio, poi una volta alla settimana nelle prime 12 settimane e una volta al mese nei mesi da 4 a 12 dopo l'inizio del trattamento. Tra i mesi 12 e 24, eseguire il monitoraggio ogni 6 mesi. Successivamente, può essere effettuato un monitoraggio periodico se necessario. Il monitoraggio settimanale dovrebbe essere ripreso dopo un'interruzione del trattamento dovuto a transaminasi elevate o a una sospensione del trattamento di durata pari o superiore a un anno. Monitorare le transaminasi e la bilirubina sieriche durante il trattamento, in particolare nei pazienti che sviluppano sintomi indicativi di disfunzione epatica come stanchezza, nausea, vomito, dolore o dolorabilità addominale a livello del quadrante superiore destro, febbre, eruzione cutanea, anoressia, ittero e/o eosinofilia. Considerare un monitoraggio aggiuntivo quando Cenrifki viene somministrato insieme ad altri prodotti medicinali potenzialmente epatotossici. Se si sospetta che i DILI sia indotto da tolebrutinib, interrompere il trattamento. Se il danno epatico indotto da tolebrutinib è improbabile perché è stata riscontrata un'altra causa probabile, è possibile prendere in considerazione la ripresa della terapia quando ALT o AST si riduce a meno di 1,5 volte

l'ULN. Sospendere o interrompere definitivamente il trattamento se non sono identificate cause alternative di DILI (vedere paragrafo 4.2).

Gli operatori sanitari devono essere a conoscenza dei materiali educazionali preparati per la gestione del rischio di DILI, compreso il monitoraggio della funzionalità epatica. I medici prescrittori devono fornire la Guida del paziente a ciascun paziente / persona che presta le cure e istruirli sull'importanza dell'aderenza al monitoraggio di laboratorio programmato, sui segni e sui sintomi iniziali di DILI e su cosa fare in caso di segni di DILI. I medici prescrittori devono inoltre informare i pazienti che nella confezione è inclusa una scheda paziente e che i pazienti devono portarla sempre con sé durante il trattamento, in modo da poterla mostrare a qualsiasi operatore sanitario coinvolto nella loro cura.

### Infezioni

Tolebrutinib può rendere i pazienti più suscettibili alle infezioni. I pazienti con infezioni acute o croniche attive, comprese le infezioni opportunistiche, non devono iniziare il trattamento fino alla risoluzione della/e infezione/i. Monitorare i pazienti per segni e sintomi di infezione, valutare tempestivamente e trattare in modo appropriato. Se un paziente sviluppa un'infezione seria, deve essere presa in considerazione la sospensione del trattamento con tolebrutinib e i benefici e il rischio devono essere rivalutati prima di riprendere la terapia. Tolebrutinib è controindicato per i pazienti con grave immunodeficienza, malattia del midollo osseo o infezioni attive gravi non controllate (vedere paragrafo 4.3).

### *Uso concomitante con immunosoppressori*

La sicurezza dell'uso concomitante di immunosoppressori con tolebrutinib non è stata studiata. Tuttavia, sono stati osservati tassi di infezione più elevati quando tolebrutinib è stato usato in concomitanza con immunosoppressori, inclusi i corticosteroidi. Si dovrebbe prestare cautela quando si utilizzano altri medicinali immunosoppressori in concomitanza con tolebrutinib. I dati non sono conclusivi riguardo al fatto che l'uso concomitante di steroidi per il trattamento sintomatico delle recidive sia associato a un aumento del rischio di infezioni (vedere paragrafo 4.5).

### Immunizzazioni

La sicurezza dell'immunizzazione con vaccini vivi attenuati o vivi dopo il trattamento con tolebrutinib non è stata studiata. Tuttavia, l'uso di vaccini vivi attenuati o vivi può comportare un rischio di infezioni e deve quindi essere evitato. Se sono necessari vaccini vivi attenuati o vivi, questi devono essere somministrati almeno 2 mesi prima dell'inizio del trattamento con tolebrutinib. A causa del suo meccanismo d'azione sulla funzione delle cellule B, tolebrutinib può interferire con la risposta immunitaria dei vaccini non vivi. Quando possibile, completare tutte le vaccinazioni con vaccini "non vivi" appropriate all'età secondo le attuali linee guida di immunizzazione prima di iniziare il trattamento con tolebrutinib (vedere paragrafo 4.5).

### Emorragie

Sono stati segnalati eventi emorragici in pazienti trattati con tolebrutinib (vedere paragrafo 4.8). Gli eventi emorragici più comunemente segnalati sono stati manifestazioni mucocutanee incluse le petecchie, contusioni, aumento della tendenza ai lividi e sanguinamento mestruale abbondante. La maggior parte dei casi era di lieve entità. Nessun evento emorragico è stato associato a trombocitopenia. Monitorare i pazienti per segni e sintomi di sanguinamento, tra cui petecchie, ecchimosi e sanguinamento insolito. Prestare cautela nei pazienti con disturbi emorragici, disfunzione piastrinica nota, conta piastrinica inferiore a 150 000/mcL o quando si utilizza tolebrutinib in concomitanza con anticoagulanti, agenti antiaggreganti piastrinici o altri medicinali che possono aumentare il rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 4.5). Se la somministrazione concomitante non può essere evitata, aumentare la frequenza del monitoraggio dei segni e dei sintomi di sanguinamento. Quando si pianificano interventi chirurgici, valutare i benefici e i rischi della sospensione del trattamento con tolebrutinib per 3-7 giorni sia prima che dopo la procedura, tenendo

conto della natura dell'intervento chirurgico e del rischio di sanguinamento. A seconda della gravità del sanguinamento, interrompere o sospendere il trattamento con tolebrutinib e somministrare un trattamento sintomatico appropriato.

#### Neoplasie maligne

Sulla base dei risultati ottenuti negli studi clinici, non sembra esserci un aumento del rischio di neoplasie maligne con tolebrutinib. Tuttavia, sono stati segnalati casi di neoplasie maligne secondarie in pazienti oncologici trattati con inibitori BTK, con il tipo più frequente rappresentato dai tumori cutanei non melanomatosi.

#### Fibrillazione/flutter atriale

Sono stati segnalati casi di fibrillazione/flutter atriale in pazienti trattati con tolebrutinib. I pazienti con una storia di aritmie cardiache, in particolare fibrillazione/flutter atriale, e quelli con fattori di rischio per lo sviluppo di fibrillazione atriale (come insufficienza cardiaca o ipertensione) possono essere esposti a un rischio maggiore. Monitorare i segni e i sintomi della fibrillazione/flutter atriale, tra cui palpitazioni, capogiro, respiro affannoso o fastidio al torace, e gestirli in modo appropriato.

#### Ideazione e comportamento suicidario

Non è stata stabilita un'associazione causale tra il trattamento con tolebrutinib e un aumento del rischio di ideazione e comportamento suicidario; tuttavia, sono stati segnalati casi di ideazione e comportamento suicidario in pazienti trattati con tolebrutinib. Pazienti e caregivers devono essere informati di prestare attenzione a cambiamenti insoliti dell'umore o del comportamento, o alla comparsa di pensieri suicidari, comportamenti o pensieri di autolesionismo, e di segnalare immediatamente tali sintomi agli operatori sanitari.

#### Interazioni con inibitori moderati o forti del CYP2C8

Ci si attende che l'uso di medicinali che inibiscono l'attività del CYP2C8 provochi un aumento dei livelli di tolebrutinib e una riduzione dei livelli del metabolita attivo M2. A titolo precauzionale, deve essere evitato l'uso concomitante di inibitori moderati o forti del CYP2C8 con tolebrutinib (vedere paragrafo 4.5).

#### Interazioni con induttori moderati o forti del CYP3A/2C8

L'uso concomitante di tolebrutinib con induttori moderati o forti del CYP3A/2C8 deve essere evitato. Se è necessario utilizzare un induttore moderato o forte del CYP3A/2C8 per un breve periodo (< 2 settimane), il trattamento con tolebrutinib può essere continuato. Gli effetti di tolebrutinib possono essere ridotti durante questo periodo (vedere paragrafo 4.5).

#### Eccipiente con effetti noti

##### *Lattosio*

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Tolebrutinib è metabolizzato principalmente dal CYP2C8 e in misura minore dal CYP3A4. Il metabolita attivo M2 è ottenuto da tolebrutinib esclusivamente tramite il CYP2C8 ed è principalmente metabolizzato dal CYP3A4/5 e, in misura minore, dal CYP2D6.

#### Inibitori forti o moderati del CYP2C8

La somministrazione concomitante di un inibitore forte del CYP2C8 (gemfibrozil 600 mg due volte al giorno) ha aumentato l'AUC e la  $C_{max}$  di tolebrutinib di 8,4 volte e 5,4 volte, mentre l'AUC e la  $C_{max}$  di M2 sono diminuite di 25 volte e 50 volte, rispetto alla singola somministrazione di tolebrutinib a stomaco pieno. La rilevanza clinica di questa interazione è incerta. A titolo precauzionale, deve essere evitato l'uso concomitante di forti inibitori del CYP2C8 (per es., gemfibrozil) o di inibitori moderati del CYP2C8 (per es., deferasirox, letermovir, selpercatinib) con tolebrutinib (vedere paragrafo 4.4).

#### Induttori forti o moderati del CYP3A/2C8

La somministrazione concomitante di un induttore forte del CYP3A/2C8 (rifampicina 600 mg una volta al giorno) ha ridotto sia l'AUC sia la  $C_{max}$  di tolebrutinib di 6,2 volte, mentre l'AUC e la  $C_{max}$  di M2 sono diminuite di 2,4 volte e 1,9 volte nei soggetti sani. Il moderato induttore del CYP3A/2C8 efavirenz può ridurre le esposizioni a tolebrutinib e al metabolita M2. La somministrazione concomitante di tolebrutinib con induttori forti del CYP3A/2C8 (per es., carbamazepina, fenitoina, rifampicina, ivermectina) o con moderati induttori del CYP3A/2C8 (per es., bosentan, efavirenz, etravirina, nafcillina) deve essere evitata. Se deve essere utilizzato un moderato o forte induttore del CYP3A/2C8 a breve termine (< 2 settimane), il trattamento con tolebrutinib può essere continuato (vedere paragrafo 4.4).

#### Immunosoppressori

Si deve prestare cautela nell'uso di altri farmaci immunosoppressori (ad es. corticosteroidi cronici, farmaci antireumatici modificanti la malattia [DMARD] non biologici e biologici, micofenolato mofetile, ciclofosfamide, azatioprina) in concomitanza con tolebrutinib (vedere paragrafo 4.4).

#### Immunizzazioni

La sicurezza dell'immunizzazione con vaccini vivi attenuati o vivi (ad es. vaccini contro la varicella zoster; vaccino orale contro la poliomielite, vaccino nasale contro l'influenza) dopo il trattamento con tolebrutinib non è stata studiata e deve essere evitata a causa del potenziale rischio di infezioni. L'efficacia dei vaccini non vivi può essere ridotta durante il trattamento con tolebrutinib (vedere paragrafo 4.4).

#### Agenti antiaggreganti piastrinici o anticoagulanti

Si deve prestare cautela quando si utilizza tolebrutinib in concomitanza con anticoagulanti (ad es. warfarin, eparina, apixaban, rivaroxaban, edoxaban) o agenti antiaggreganti piastrinici (ad es. clopidogrel, ticagrelor, prasugrel) a causa del rischio di eventi emorragici. Se la somministrazione concomitante non può essere evitata, aumentare la frequenza del monitoraggio dei segni e dei sintomi di sanguinamento (vedere paragrafo 4.4).

#### Substrati dei trasportatori

Il tolebrutinib ha mostrato il potenziale di inibire i trasportatori P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 e MATE1 in vitro. Esiste un possibile rischio di interazioni farmacologiche, pertanto è necessario prestare attenzione quando si somministra tolebrutinib in concomitanza con substrati sensibili a P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 o MATE1 con un intervallo terapeutico ristretto (ad es. digossina, ciclosporina, tacrolimus).

#### Inibitori forti del CYP3A

Non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di tolebrutinib quando somministrato in concomitanza con un inibitore forte del CYP3A (itraconazolo 200 mg una volta al giorno). La somministrazione concomitante di tolebrutinib 60 mg a stomaco pieno con itraconazolo (200 mg una volta al giorno × 4 giorni) ha aumentato sia l'AUC sia la  $C_{max}$  di tolebrutinib di 1,88 e l'AUC e la  $C_{max}$  di M2 di 1,78. Durante la somministrazione concomitante con inibitori forti del CYP3A non è necessario alcun aggiustamento della dose di tolebrutinib.

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### Gravidanza

I dati relativi all'uso di tolebrutinib in donne in gravidanza sono limitati. Il tolebrutinib e/o i suoi metaboliti hanno attraversato la placenta nei conigli. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva. Tuttavia, non ci sono abbastanza informazioni sullo sviluppo embrionale e fetale riguardo al metabolita attivo M2, quindi non si può escludere un rischio per il bambino che deve nascere (vedere paragrafo 5.3). Cenrifki non è raccomandato durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non utilizzano metodi contraccettivi.

### Allattamento

Le informazioni relative all'escrezione di tolebrutinib o dei suoi metaboliti nel latte materno umano sono insufficienti. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o astenersi/interrompere la terapia con tolebrutinib, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

### Fertilità

Gli effetti di Cenrifki sulla fertilità negli esseri umani non sono noti. Studi sugli animali con tolebrutinib e il suo metabolita M2 non hanno mostrato effetti avversi sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

## 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Cenrifki non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

## 4.8 Effetti indesiderati

### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comunemente segnalate sono infezioni da COVID-19 (25,5%) e infezioni delle vie aeree superiori (16,9%) (vedere paragrafo 4.4). La reazione avversa seria più comune è l'infezione polmonare da COVID-19 (1,1%).

### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse segnalate negli studi clinici con tolebrutinib sono elencate di seguito nella Tabella 2. Le reazioni avverse sono elencate in base alla classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA e categorie di frequenza e alle categorie di frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), molto raro ( $< 1/10\,000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascun raggruppamento di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

**Tabella 2: Reazioni avverse**

| <b>Classificazione per sistemi e organi (System Organ Class, SOC) secondo MedDRA</b> | <b>Molto comune</b>                                                       | <b>Comune</b>                                                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| <b>Infezioni ed infestazioni</b>                                                     | COVID-19 <sup>1</sup><br>Infezione delle vie aeree superiori <sup>1</sup> | Influenza<br>Infezioni delle vie aeree inferiori e dei polmoni <sup>1</sup> |

|                                                              |  |                                                                           |
|--------------------------------------------------------------|--|---------------------------------------------------------------------------|
| <b>Patologie vascolari</b>                                   |  | Tendenza all'ecchimosi aumentata <sup>2</sup><br>Peteccchie<br>Contusione |
| <b>Patologie gastrointestinali</b>                           |  | Dolore addominale <sup>1</sup>                                            |
| <b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b> |  | Flusso mestruale abbondante <sup>2</sup>                                  |
| <b>Esami diagnostici</b>                                     |  | Aumento dell'alanina aminotransferasi (ALT) <sup>3</sup>                  |

<sup>1</sup> Include più termini preferiti.

<sup>2</sup> Dati aggregati provenienti dagli studi clinici EFC16645 (HERCULES), EFC16033 (GEMINI I) ed EFC16034 (GEMINI II)

<sup>3</sup> ALT superiore a 3 volte l'ULN.

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

##### *Danno epatico da farmaci (DILI)*

Nello studio pivotale EFC16645 (HERCULES), sono stati osservati aumenti dell'ALT superiori a 3 volte il limite superiore della norma (ULN) nel 4,0% dei pazienti trattati con tolebrutinib e nell'1,6% dei pazienti trattati con placebo. Tra i 754 pazienti trattati con tolebrutinib, lo 0,5% ha manifestato aumenti dell'ALT superiori a 20 volte l'ULN e lo 0,3% ha manifestato aumenti dell'ALT superiori a 3 volte l'ULN con aumenti concomitanti della bilirubina superiori a 2 volte l'ULN, tutti senza cause alternative di DILI e tutti si sono verificati entro tre mesi dall'inizio del trattamento con tolebrutinib. Nella maggior parte dei pazienti, gli enzimi epatici si sono risolti spontaneamente senza sequele dopo l'interruzione permanente di tolebrutinib. Un paziente ha sviluppato insufficienza del fegato che ha richiesto un trapianto di fegato e successivamente è deceduto a causa di una complicanza da trapianto (vedere paragrafo 4.4).

##### *Infezioni*

Nello studio pivotale EFC16645 (HERCULES), il 54,4% dei pazienti trattati con tolebrutinib ha manifestato infezioni con il 5,2% che ha riferito infezioni gravi (Grado 3 o superiore) rispetto ai pazienti trattati con placebo (2,9%). Le reazioni avverse da infezione più comuni sono state COVID-19 (25,5%) e infezione delle vie respiratorie superiori (16,9%). Per la maggior parte di questi pazienti la risoluzione dei sintomi si è verificata senza interruzione permanente di tolebrutinib. Tuttavia, un caso fatale di infezione polmonare (batterica) si è verificato in un paziente disabile in un contesto di cure differite trattato con tolebrutinib 60 mg per 1,8 anni (vedere paragrafo 4.4).

##### *Peteccchie, tendenza all'ecchimosi aumentata, flusso mestruale abbondante, contusioni*

Nello studio pivotale EFC16645 (HERCULES), il 2,7% dei pazienti trattati con tolebrutinib ha manifestato peteccchie, rispetto allo 0,3% dei pazienti trattati con placebo e il 3,9% dei pazienti trattati con tolebrutinib ha manifestato contusioni rispetto al 1,1% dei pazienti trattati con placebo. Negli studi clinici EFC16645 (HERCULES), EFC16033 (GEMINI I) ed EFC16034 (GEMINI II), l'1,5% dei pazienti trattati con tolebrutinib ha mostrato tendenza all'ecchimosi aumentata, rispetto allo 0% dei pazienti trattati con placebo e allo 0,3% dei pazienti trattati con teriflunomide e l'1,7% delle pazienti trattate con tolebrutinib ha manifestato flusso mestruale abbondante, rispetto allo 0,3% delle pazienti trattate con placebo e all'1% delle pazienti trattate con teriflunomide. L'1% delle pazienti con flusso mestruale abbondante ha sviluppato anche anemia da lieve a moderata. Nessuno dei casi di peteccchie, lividura, flusso mestruale abbondante o contusioni è stato associato a trombocitopenia nelle sperimentazioni cliniche. La maggior parte dei casi era lieve. Sono stati esclusi dalle sperimentazioni i pazienti che assumevano anticoagulanti o farmaci antiplastrinici, quelli con anamnesi significativa di sanguinamento nei 6 mesi precedenti lo screening, di disturbi emorragici, di disfunzione piastrinica nota, di conta piastrinica inferiore a 150 000/mcL o di intervento di chirurgia maggiore nelle 4 settimane precedenti lo screening (vedere paragrafo 4.4).

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

#### **4.9 Sovradosaggio**

Cenrifki 240 mg una volta al giorno fino a 14 giorni è stato ben tollerato da soggetti adulti sani. I segni e i sintomi del sovradosaggio di tolebrutinib non sono stati stabiliti e non esiste un trattamento specifico per il sovradosaggio. Per i pazienti in cui si verifica sovradosaggio, monitorare attentamente e fornire un trattamento di supporto appropriato.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, immunosoppressori selettivi  
Codice ATC: L04AA62

##### Meccanismo d'azione

Tolebrutinib è principalmente un inibitore della tirosina-chinasi di Bruton (BTK). Sebbene l'esatto meccanismo mediante il quale tolebrutinib esercita il suo effetto terapeutico nella SM non sia completamente compreso, vi sono evidenze a supporto del fatto che inibisce l'attivazione dei linfociti B, dei macrofagi e della microglia nella periferia e nel SNC.

##### Effetti farmacodinamici

Lo stato stazionario mediano dell'occupazione della BTK nelle cellule mononucleate del sangue periferico è stato mantenuto a più del 90% nell'arco di 24 ore in soggetti sani trattati con tolebrutinib 60 mg/giorno durante un pasto.

##### Elettrofisiologia cardiaca

L'effetto di tolebrutinib e del metabolita attivo M2 sull'intervallo QTc è stato valutato utilizzando la modellazione dell'effetto concentrazione-QTc dei dati ottenuti durante uno studio di fase 1 con registrazione dell'ECG di alta qualità. Non sono stati osservati effetti sull'intervallo QTc o su altri parametri dell'ECG a dosi singole fino a 300 mg di tolebrutinib.

##### Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di tolebrutinib nella SPMS è stata valutata in pazienti adulti in uno studio randomizzato, in doppio cieco, a 2 bracci, controllato con placebo, a gruppi paralleli, multicentrico, basato sugli eventi dello studio pivotale, studio EFC16645 (HERCULES), con una durata variabile del trattamento approssimativamente da 24 a 48 mesi.

Un totale di 1.131 pazienti è stato randomizzato 2:1 a ricevere tolebrutinib 60 mg una volta al giorno (n=754) o un placebo corrispondente una volta al giorno (n=377). Tutti i pazienti (dai 18 ai 60 anni di età, inclusi) avevano una precedente diagnosi di sclerosi multipla recidivante-remittente (SMRR), una diagnosi attuale di SMSP, evidenza documentata di progressione della disabilità osservata durante i 12 mesi precedenti lo screening, punteggi della Scala di Invalidità Espansa (EDSS, Expanded Disability Status Scale) al basale da 3 a 6.5 e un'assenza di recidive cliniche da almeno 24 mesi. Non ci sono state esclusioni sulla base delle attività RM al basale. Sono stati esclusi i pazienti con ALT, AST, bilirubina totale superiori a 1,5 volte l'ULN (a meno che non fosse dovuta a sindrome di Gilbert o a patologia non correlata al fegato) o ALP superiore a 2 volte l'ULN. Le valutazioni neurologiche sono

state eseguite ogni 12 settimane e al momento di una sospetta recidiva. Le RM cerebrali sono state eseguite al basale e ai mesi 6, 12, 18, 24, 36 e successivamente annualmente fino alla fine dello studio.

Le caratteristiche demografiche e della malattia al basale erano equilibrate tra i due gruppi di trattamento. Al basale, l'età media dei pazienti era di 48,9 anni; il 61,5% era di sesso femminile. Il tempo mediano dall'insorgenza dei sintomi della SMRR era di 16,2 anni e il punteggio medio EDSS era di 5,5. Al basale, il 12,7% dei pazienti presentava una o più lesioni captanti Gd in T1.

L'endpoint primario era il tempo all'insorgenza della progressione della disabilità confermata (CDP – *Confirmed Disability Progression*) a 6 mesi. La progressione della disabilità è stata definita come un aumento di 1.0 punti o più rispetto al punteggio EDSS basale quando il punteggio EDSS basale era pari o inferiore a 5.0, o di 0.5 punti o più quando il punteggio EDSS basale era superiore a 5.0. La progressione della disabilità è stata considerata confermata quando l'aumento del punteggio EDSS è stato stabilito in occasione di una visita regolarmente programmata almeno 6 mesi dopo la documentazione iniziale di peggioramento neurologico con valutazioni EDSS sia di insorgenza sia di conferma senza recidive nei 90 giorni precedenti. Ulteriori misure degli esiti includevano lesioni iperintense in T2 nuove o in espansione, ritardo nella progressione della disabilità confermato a 3 mesi, miglioramento della disabilità (CDI – *Confirmed Disability Improvement*) confermato a 6 mesi e aumento del 20% nel test cronometrato di camminata di 25 piedi (T25-FW) e nel test dei 9 pioli (9-HPT) confermati per almeno 3 mesi.

Sulla base di un'analisi del tempo di insorgenza dell'evento, il rischio di CDP a 6 mesi è stato significativamente ridotto del 31% nei pazienti trattati con tolebrutinib rispetto al placebo (vedere Figura 1). Tolebrutinib ha inoltre ridotto significativamente il rischio di CDP a 3 mesi del 24%. L'analisi della RM ha dimostrato che i pazienti trattati con tolebrutinib presentavano una riduzione significativa del 38% del numero medio aggiustato di lesioni iperintense in T2 nuove e/o in espansione per anno rispetto ai pazienti trattati con placebo. Nel complesso, i risultati dell'endpoint secondario "tempo all'insorgenza di un aumento sostenuto del 20% nel 9-HPT" non hanno raggiunto la significatività statistica; "tempo all'insorgenza di un aumento sostenuto del 20% nel T25-FW per almeno 3 mesi" e "CDI a 6 mesi" non hanno raggiunto una significatività statistica formale sulla base di un ordine gerarchico di test prestabilito.

Risultati di efficacia più dettagliati sono riportati nella Tabella 3, mentre le curve di Kaplan-Meier relative alla CDP a 6 mesi sono illustrate nella Figura 1.

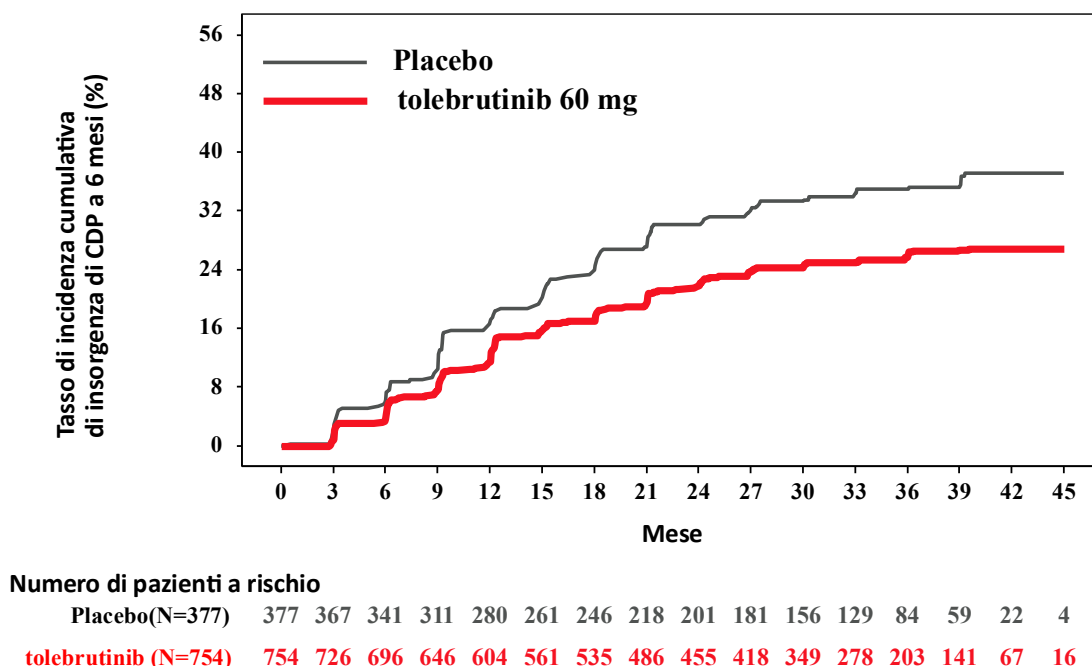
**Tabella 3 - Endpoint clinici e RM in pazienti adulti con SPMS per lo studio EFC16645 (HERCULES)**

|                                                                                 | <b>Tolebrutinib<br/>60 mg una volta al<br/>giorno<br/>N = 754</b> | <b>Placebo<br/>N = 377</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| <b>Esiti clinici</b>                                                            |                                                                   |                            |
| CDP a 6 mesi, percentuale di pazienti                                           | 22,6%                                                             | 30,7%                      |
| Rapporto di rischio (95% IC)                                                    | 0,69 (0.55, 0.88)*                                                |                            |
| CDP a 3 mesi, percentuale di pazienti                                           | 27,6%                                                             | 34,2%                      |
| Rapporto di rischio (95% IC)                                                    | 0,76 (0.61, 0.94)*                                                |                            |
| Aumento mantenuto del 20% nel 9-HPT per almeno 3 mesi, percentuale di pazienti  | 19,0%                                                             | 19,6%                      |
| Rapporto di rischio (95% IC)                                                    | 0,97 (0.74, 1.29)                                                 |                            |
| Aumento mantenuto del 20% nel T25-FW per almeno 3 mesi, percentuale di pazienti | 41,1%                                                             | 49,6%                      |
| Rapporto di rischio (95% IC)                                                    | 0,77(0.64, 0.92)                                                  |                            |
| CDI a 6 mesi, percentuale di pazienti                                           | 8,6%                                                              | 4,5%                       |
| Rapporto di rischio (95% IC)                                                    | 1,88 (1.10, 3.21)                                                 |                            |
| <b>Endpoint RM</b>                                                              |                                                                   |                            |

|                                                            |                   |     |
|------------------------------------------------------------|-------------------|-----|
| Lesioni iperintense in T2 nuove e/o in espansione all'anno | 1,8               | 2,9 |
| Rischio relativo (95% IC)                                  | 0,62(0.43, 0.90)* |     |

\*Significatività statistica controllata per molteplicità

**Figura 1: Studio EFC16645 (HERCULES) - Diagramma di Kaplan-Meier del tasso di incidenza cumulativa di insorgenza di CDP a 6 mesi - Popolazione ITT**



Tolebrutinib ha dimostrato un beneficio complessivo sul tempo di insorgenza di CDP a 6 mesi nei pazienti con o senza lesioni T1 con captazione di Gd al basale, nonostante le differenze numeriche nell'entità degli effetti del trattamento ottenuti. L'effetto del trattamento con tolebrutinib sul tempo di insorgenza di CDP a 6 mesi nel sottogruppo di pazienti con lesioni T1 con captazione di Gd al basale (cioè SPMS attiva) (N=142) (riduzione del rischio del 65%, HR 0,35 [95% CI 0,18, 0,66]) era numericamente maggiore rispetto a quello nel sottogruppo di pazienti senza lesioni T1 con captazione di Gd al basale (cioè SPMS non attiva) (N=989) (riduzione del rischio del 22%, HR 0,78 [95% CI 0.60, 1.01]).

Gli studi EFC16033 (GEMINI I) e EFC16034 (GEMINI II) erano randomizzati, in doppio cieco, double-dummy, con controllo attivo con teriflunomide in pazienti con sclerosi multipla recidivante (RMS). Circa il 99% dei pazienti coinvolti è stato diagnosticato con RRMS e circa l'1% con SPMS. Entrambi gli studi non hanno raggiunto il loro obiettivo primario di mostrare un miglioramento significativo dei tassi annualizzati di recidiva (ARR) rispetto a teriflunomide. Un'analisi prestabilita dei dati aggregati provenienti da entrambi gli studi ha dimostrato una riduzione del rischio relativo del 29% nel Peggioramento Confermato della Disabilità (CDW – *Confirmed Disability Worsening*) a 6 mesi per tolebrutinib rispetto a teriflunomide (HR= 0,71 [95% IC 0.53, 0.95]), con il 77,9% degli eventi di CDW a 6 mesi che rappresentano una progressione indipendente dall'attività di ricaduta (PIRA) definita dall'assenza di ricadute aggiudicate entro 90 giorni prima o dopo l'insorgenza del peggioramento della disabilità.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con tolebrutinib in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nel trattamento della sclerosi multipla (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di tolebrutinib è stata studiata in soggetti sani e in pazienti con SM. I valori medi di concentrazione plasmatica massima ( $C_{max}$ ) e AUC di tolebrutinib sono aumentati in modo superiore rispetto alla proporzionalità della dose con dosi comprese tra 5 e 60 mg, ma vicino alla proporzionalità della dose per dosi comprese tra 60 e 300 mg. Alla dose raccomandata di 60 mg una volta al giorno durante un pasto, lo stato stazionario medio (% di coefficiente di variazione [CV]) e la concentrazione plasmatica massima ( $C_{max}$ ) per tolebrutinib erano rispettivamente 29,6 (60%) ng•h/mL e 9,94 (62%) ng/mL e per il metabolita M2 erano rispettivamente 84,6 (62%) ng•h/mL e 27,5 (59%) ng/mL. Il metabolita M2 circola con un'esposizione che varia da 2,4 a 6,5 volte superiore rispetto al composto originario e mostra una potenza di legame covalente a livello nanomolare su BTK simile a tolebrutinib.

### Assorbimento

La biodisponibilità orale assoluta di tolebrutinib dopo una singola dose orale di 60 mg con un pasto era del 10,3%, aumentata di 2 volte rispetto allo stato di digiuno. La somministrazione di una singola dose orale da 60 mg a stomaco pieno ha portato a un aumento dell'esposizione a tolebrutinib di 1,77 volte senza alcun aumento dell'esposizione al metabolita M2. Il tempo mediano per raggiungere la  $C_{max}$  di tolebrutinib e di M2 era di circa 1,3 ore in tutte le popolazioni studiate.

### Distribuzione

Il volume di distribuzione allo stato stazionario di tolebrutinib era di circa 255 L. La frazione non legata di tolebrutinib e di M2 *in vitro* variava rispettivamente dall'11,1 al 12,5% e dall'8,65 al 38%. Nei soggetti sani, tolebrutinib e il metabolita M2 compaiono nel liquido cerebrospinale (LCS), con un rapporto medio tra LCS e plasma rispettivamente fino a 1,16 e 0,45.

### Metabolismo

Tolebrutinib è metabolizzato principalmente dal CYP2C8 e in misura minore dal CYP3A4. Il metabolita M2 è ottenuto da tolebrutinib esclusivamente tramite CYP2C8 ed è metabolizzato principalmente dal CYP3A4/5 e in misura minore dal CYP2D6. M2 circola con un'esposizione da 2,4 a 6,5 volte superiore rispetto al composto originario e mostra una potenza di legame covalente a livello nanomolare su BTK simile a tolebrutinib.

### Eliminazione

Dopo dosi singole fino a 300 mg e dosi ripetute fino a 240 mg, le emivite terminali per tolebrutinib e M2 erano simili (da 4,4 a 7,8 ore) e non variavano in base alla dose dopo somministrazione singola e ripetuta una volta al giorno, senza accumulo misurabile dopo somministrazione ripetuta.

### Escrezione

Dopo una singola dose di tolebrutinib radiomarcata di 60 mg in soggetti sani, oltre il 90% della dose è stato recuperato entro 216 ore, con la maggior parte (85%) di radioattività entro 72 ore. Il 78% della dose è stato recuperato nelle feci e il 14% della dose è stato recuperato nelle urine. Tolebrutinib non modificato rappresentava il 3,8% della dose escreta radiomarcata nelle feci e niente nelle urine.

### Caratteristiche in gruppi specifici di pazienti

*Sesso, peso corporeo, origine etnica ed anzianità*

In base alle statistiche descrittive sulle concentrazioni farmacocinetiche osservate nei pazienti, il sesso, l'età (nell'intervallo da 18 a 76 anni), il peso corporeo (nell'intervallo da 37 a 143 kg) e l'origine etnica non hanno avuto alcun effetto significativo sulla farmacocinetica di tolebrutinib.

#### *Compromissione renale*

Dopo una singola dose orale di 60 mg di tolebrutinib a stomaco pieno in soggetti con compromissione renale grave (GFR inferiore a 30 mL/min) che non richiedevano dialisi, la  $C_{max}$  e l'AUC di tolebrutinib totale e di quello non legato erano leggermente più elevate nei partecipanti ( $\leq 1,6$  volte) rispetto ai soggetti con funzionalità renale normale. La  $C_{max}$  di M2 totale e di quello non legato erano simili e l'AUC era leggermente superiore ( $\leq 1,2$  volte). I dati relativi all'uso in pazienti con compromissione renale grave sono molto limitati. Tolebrutinib non è stato studiato in pazienti che necessitano di dialisi (vedere paragrafo 4.2).

#### *Compromissione epatica*

Dopo una singola dose orale di 60 mg di tolebrutinib a stomaco pieno in soggetti con compromissione epatica lieve, l'AUC di tolebrutinib totale e di quello non legato e l'AUC di M2 erano simili (tra 0,87 e 1,26 volte). Non sono stati condotti studi formali per esaminare gli effetti della compromissione epatica moderata o grave sulla farmacocinetica di tolebrutinib. Tolebrutinib è controindicato in pazienti con compromissione epatica moderata o grave e in pazienti con valori sierici basali di ALT o AST superiori a 1,5 volte il limite superiore della norma (ULN), fosfatasi alcalina superiore a 2 volte l'ULN (a meno che non sia spiegabile con una malattia epatica cronica stabile) o bilirubina totale superiore a 1,5 volte l'ULN (a meno che non sia dovuta alla sindrome di Gilbert o a una malattia non epatica) (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4).

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

#### Tossicità a dosi ripetute

Nei ratti, è stata osservata tossicità dose-limitante nello studio di tossicità a 6 mesi, costituita da effetti avversi sul sistema immunitario (diminuzione della risposta antigenica e aumento della suscettibilità ai parassiti rettili), emorragia in vari tessuti e organi (incluso sanguinamento intraoculare), e lesioni cutanee. I reperti microscopici nel pancreas (fibrosi, infiammazione cronica ed emorragie) erano correlati alla tossicità pancreatica specie-specifica degli inibitori BTK nei ratti. In generale, è stata osservata tossicità alla minima dose somministrata che corrisponde a 23 e 29 volte l'AUC allo stato stazionario alla dose massima raccomandata per l'uomo (MRHD), in maschi e femmine.

In uno studio dedicato sulla tossicità della durata di 6 mesi con somministrazione orale del metabolita M2 ai ratti, sono state osservate tossicità simili a quelle di tolebrutinib alla dose minima somministrata corrispondente a 6 e 12 volte l'AUC allo stato stazionario dell'M2 nell'uomo alla dose massima raccomandata (MRHD) di tolebrutinib nei maschi e nelle femmine.

Emorragia, lesioni cutanee, effetti sul sistema immunitario e reperti pancreatici si sono verificati nello studio di carcinogenicità di 2 anni nei ratti alla dose minima somministrata che corrisponde a 1,2 e 4,4 volte l'AUC allo stato stazionario nell'uomo alla MRHD, rispettivamente nei maschi e nelle femmine. È stato osservato un aumento della mortalità nei maschi esposti a dosi pari a 10 volte l'AUC allo stato stazionario nell'uomo alla MRHD in particolare correlato all'eutanasia prematura dovuta a gravi emorragie intraoculari. Nel complesso, questi risultati indicano che il trattamento prolungato con tolebrutinib sembra ridurre il margine di esposizione alle tossicità nell'area clinicamente rilevante di interesse.

In uno studio di 9 mesi sulla tossicità di tolebrutinib nei cani, è stato osservato un aumento non avverso della tendenza emorragica in diversi organi a partire da un'AUC 15 volte superiore allo stato stazionario alla dose massima raccomandata nell'uomo.

#### Potenziale genotossico e cancerogeno

Sulla base di studi convenzionali *in vitro* e *in vivo* tolebrutinib e il suo metabolita M2 non hanno esercitato un potenziale genotossico rilevante.

#### Tossicità riproduttiva

Non sono stati osservati effetti di tolebrutinib sullo sviluppo riproduttivo, embrionale-fetale e pre/postnatale nei ratti e nei conigli a livelli di esposizione sufficientemente superiori a quelli umani (>100 volte l'AUC allo stato stazionario alla MRHD).

Tuttavia, nell'ambito dello studio sullo sviluppo embrionale-fetale del tolebrutinib nei conigli, è stata osservata un'ossificazione incompleta dell'osso ioide dose-dipendente a livelli di esposizione clinicamente rilevanti del metabolita M2 (1,3 volte l'AUC allo stato stazionario di M2 alla MRHD di tolebrutinib). La rilevanza per l'uomo non è nota.

Non sono stati osservati effetti biologicamente significativi del metabolita M2 in seguito alla somministrazione orale diretta in studi sulla fertilità o sullo sviluppo pre e postnatale nei ratti a esposizioni clinicamente rilevanti.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato  
Cellulosa microcristallina  
Ipromellosa  
Crospovidone Tipo A  
Magnesio stearato

#### Rivestimento delle compresse

Ipromellosa  
Biossido di titanio  
Ossido di ferro giallo (E172)  
Ossido di ferro rosso (E172)  
Macrogol - polietilenglicole (400)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente

### **6.3 Periodo di validità**

4 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore a 30 °C.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Poliammide/alluminio/poli(cloruro di vinile) - blister di alluminio inseriti in astucci (7 o 28 compresse rivestite con film) e confezionati in scatole contenenti 7, 28 e 98 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 Avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francia

#### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 19 giugno 2026

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione dei PSUR per questo medicinale sono stabiliti nell'elenco delle date di riferimento dell'Unione (elenco EURD) previsto dall'articolo 107c, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e in eventuali aggiornamenti successivi pubblicati sul portale europeo dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

### **• Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio di Cenrifki in ogni Stato Membro, il titolare dell'Autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare i contenuti e il formato del programma formativo, inclusi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma, con l'Autorità nazionale competente.

Il programma educativo mira a ridurre al minimo il rischio di lesione del fegato indotta da farmaci (DILI).

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che in ogni Stato Membro in cui Cenrifki è commercializzato, tutti gli operatori sanitari e i pazienti che potrebbero prescrivere, dispensare o utilizzare Cenrifki abbiano accesso/ricevano il seguente pacchetto educativo:

- Materiale educativo per operatori sanitari (HCP)
- Materiale educativo per i pazienti

## **1. Materiale educativo per operatori sanitari (HCP):**

- Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP).
- Guida per il medico prescrittore.

### **1.1. Guida per il medico prescrittore:**

La Guida per il medico prescrittore include i seguenti elementi essenziali:

- Lista delle controindicazioni.
- Informazioni rilevanti sul rischio di DILI, sul suo monitoraggio e sulla sua gestione:
  - Premessa:
    - Nelle sperimentazioni cliniche di fase 3 su tolebrutinib è stato segnalato DILI clinicamente significativo, compreso il caso di un paziente che ha sviluppato insufficienza del fegato con conseguente trapianto e che successivamente è deceduto a causa di una complicanza post-trapianto.
    - Incidenza di casi di aumento dell'alanina aminotransferasi (ALT) sierica nelle sperimentazioni cliniche, coerentemente con le informazioni dell'RCP.
    - Tutti i casi di aumenti dell'ALT >20 volte il limite superiore della norma (ULN) o aumenti dell'ALT >3 volte l'ULN con aumenti concomitanti della bilirubina >2 volte l'ULN si sono verificati entro 12 settimane dall'inizio del trattamento con tolebrutinib.
    - Giustificazione per il monitoraggio settimanale durante le prime 12 settimane.
  - Inizio del trattamento:
    - Ottenere i livelli sierici di transaminasi e bilirubina totale prima dell'inizio, quindi una volta alla settimana nelle prime 12 settimane, una volta al mese nei mesi da 4 a 12, quindi ogni 6 mesi tra i mesi 12 e 24, della terapia con tolebrutinib:
      - ~ Considerare un monitoraggio aggiuntivo quando tolebrutinib è somministrato con altri medicinali potenzialmente epatotossici.
  - Durante il trattamento:
    - Seguire le azioni raccomandate (comprese le modifiche della terapia) per la gestione delle transaminasi elevate e dei sintomi indicativi di disfunzione epatica.
    - Evitare l'utilizzo di integratori alimentari o a base di erbe con potenziale epatotossicità.
- Informazioni importanti da comunicare al paziente:
  - Fornire al paziente la Guida del paziente ed informare il paziente che la scheda paziente è inclusa nella confezione e deve portare con sé tale scheda durante tutto il trattamento.
  - Istruire il paziente sull'importanza di eseguire i test delle transaminasi sieriche e della bilirubina totale prima dell'inizio, quindi una volta alla settimana nelle prime 12 settimane, una volta al mese nei mesi da 4 a 12, quindi ogni 6 mesi tra i mesi 12 e 24, della terapia con tolebrutinib.
  - Istruire il paziente sui segni e sintomi di DILI.
  - Istruire il paziente sull'importanza di avvisare il medico prescrittore in caso di enzimi epatici elevati.
  - Istruire il paziente sull'importanza di avvisare il medico prescrittore in caso di segni di DILI.
  - Istruire il paziente a informare immediatamente il medico prescrittore in caso di mancato test della funzionalità epatica.
  - Istruire il paziente ad evitare l'utilizzo di integratori alimentari o a base di erbe con potenziale epatotossicità durante il trattamento

## **2. Materiale educativo per il paziente**

- Foglio illustrativo
- Guida del paziente
- Scheda del paziente

### **2.1. Guida del paziente:**

La Guida del paziente include i seguenti elementi essenziali:

- Raccomandazione di leggere il foglio illustrativo e la Guida del paziente prima di iniziare il trattamento.
- Una descrizione del rischio di DILI.
- Una descrizione dei segni e dei sintomi di DILI.
- Una descrizione della migliore linea d'azione se si presentano segni e sintomi di DILI.
- Importanza e necessità di eseguire test delle transaminasi sieriche e della bilirubina totale prima dell'avvio della terapia con tolebrutinib, quindi una volta alla settimana nelle prime 12 settimane e una volta al mese nei mesi da 4 a 12, quindi ogni 6 mesi tra i mesi 12 e 24.
- Informare immediatamente il medico prescrittore in caso di mancato test della funzionalità epatica.

## **2.2. Scheda per il paziente:**

La scheda per il paziente (inclusa, insieme al foglio illustrativo, in ciascuna confezione) è in linea con gli stampati del prodotto ed include i seguenti elementi essenziali:

- Ricordare al paziente che tolebrutinib può causare gravi problemi al fegato e richiede una rigorosa aderenza al monitoraggio regolare della funzionalità epatica.
- I sintomi possono includere stanchezza, nausea, vomito, dolore addominale, febbre, eruzioni cutanee o prurito, perdita di appetito o di interesse per il cibo, urine scure o ingiallimento della pelle o degli occhi.
- Rivolgersi immediatamente a un medico o chiedere consiglio se si manifestano sintomi correlati a problemi epatici.
- Includere i recapiti del medico che ha prescritto il farmaco.

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **SCATOLA ESTERNA**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Cenrifki 60 mg compresse rivestite con film  
tolebrutinib

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 60 mg di tolebrutinib.

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene anche lattosio.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Comprese rivestite con film

7 compresse rivestite con film  
28 compresse rivestite con film  
98 compresse rivestite con film

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

#### **8. DATA DI SCADENZA**

SCAD.

#### **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 Avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francia

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/25/2011/001 (7 compresse rivestite con film)  
EU/1/25/2011/002 (28 compresse rivestite con film)  
EU/1/25/2011/003 (98 compresse rivestite con film)

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Cenrifki 60 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

## INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO INTERMEDIO

### PORTABLISTER

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cenrifki 60 mg compresse rivestite con film  
tolebrutinib

#### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 60 mg di tolebrutinib.

#### 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche lattosio.

#### 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Comprese rivestite con film

7 compresse rivestite con film

28 compresse rivestite con film

#### 5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

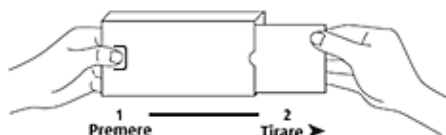
Uso orale

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

##### Istruzioni per l'apertura:

Premere su 1 e contemporaneamente tirare in corrispondenza di 2.

1. Tenere premuto qui
2. Estrarre la scheda portablister



#### 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 Avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francia

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/25/2011/001 (7 compresse rivestite con film)  
EU/1/25/2011/002 (28 compresse rivestite con film)  
EU/1/25/2011/003 (98 compresse rivestite con film)

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Cenrifki 60 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI</b> |
|--------------------------------------------------|

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER****SCHEMA PORTABLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Cenrifki 60 mg compresse rivestite con film  
tolebrutinib

Uso orale

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sanofi Winthrop Industrie

**3. DATA DI SCADENZA**

SCAD.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. ALTRO**

Giorni di calendario

Lunedì

Martedì

Mercoledì

Giovedì

Venerdì

Sabato

Domenica

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP****BLISTER IN FOGLIO DI ALLUMINIO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Cenrifki 60 mg compresse rivestite con film  
tolebrutinib

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sanofi Winthrop Industrie

**3. DATA DI SCADENZA**

SCAD.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. ALTRO**

## Scheda del paziente

### Fronte della scheda

#### Scheda per il paziente - Cenrifki (tolebrutinib)

Questa scheda contiene importanti informazioni in merito a tolebrutinib. **Portala sempre con te.** Prima dell'uso, leggere attentamente il foglio illustrativo e la scheda del paziente.

**Questo farmaco può causare gravi problemi al fegato.** Il medico deve controllare che il suo fegato funzioni correttamente. Deve completare i seguenti esami del sangue:

- **Prima dell'inizio del trattamento**
- **Ogni 7 giorni** per le prime 12 settimane,
- **Ogni mese** dal 4° al 12° mese,
- **Ogni 6 mesi** dal 12° al 24° mese.

Per ulteriori informazioni in merito alla sicurezza vedere il foglio illustrativo.

### Retro della scheda

#### Segni e sintomi di problemi al fegato:

Informi immediatamente il medico se ha sintomi come stanchezza, nausea, vomito, dolore all'addome, febbre, eruzione cutanea o prurito della pelle, perdita di appetito o di interesse nel cibo, urina scura o ingiallimento della pelle o degli occhi.

#### Altri farmaci inclusi gli integratori:

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere altri farmaci, in particolare quelli che possono influire sul fegato, inclusi integratori alimentari e a base di erbe. In caso di dubbi, consulti il medico.

Nome del medico prescrittore: .....

Numero di telefono del medico prescrittore: .....

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **Foglio illustrativo: informazioni per il paziente**

### **Cenrifki 60 mg compresse rivestite con film tolebrutinib**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

#### **Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio**

1. Cos'è Cenrifki e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Cenrifki
3. Come prendere Cenrifki
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Cenrifki
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è Cenrifki e a cosa serve**

Cenrifki contiene il principio attivo tolebrutinib. Si tratta di un inibitore della protein-chinasi, un agente immunomodulatore che regola il sistema immunitario.

Cenrifki è utilizzato per trattare la sclerosi multipla secondariamente progressiva (SPMS, secondary progressive multiple sclerosis) che non hanno manifestato alcuna ricaduta negli ultimi 2 anni.

La sclerosi multipla (SM) colpisce il sistema nervoso centrale, in particolare le fibre nervose del cervello e del midollo spinale. Nella SM, il sistema immunitario (il sistema di difesa dell'organismo) si comporta in modo anomalo e attacca lo strato protettivo (chiamato guaina mielinica) che riveste le cellule nervose e causa infiammazione, che arresta il corretto funzionamento delle fibre nervose. La sclerosi multipla secondariamente progressiva (SPMS) è descritta come una fase della malattia che segue un periodo iniziale di sclerosi multipla recidivante (RMS) ed è caratterizzata da un peggioramento graduale e costante della funzione neurologica e da un aumento della disabilità.

Sebbene il meccanismo d'azione del principio attivo contenuto in Cenrifki, il tolebrutinib, non sia ancora del tutto chiaro, si ritiene che esso agisca su specifiche cellule immunitarie del sistema nervoso centrale, note come cellule B e microglia. Ciò dovrebbe ridurre l'attivazione del sistema immunitario e prevenire l'infiammazione causata dalla SM, rallentando così la progressione della malattia.

#### **2. Cosa deve sapere prima di prendere Cenrifki**

##### **Non prenda Cenrifki:**

- se è allergico a tolebrutinib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se ha problemi al fegato da moderati a gravi.
- se ha un sistema immunitario gravemente indebolito (per es., se è affetto/a da sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS), patologia a carico del midollo osseo o infezioni gravi che non sono sotto controllo).

In caso di dubbi, si rivolga al medico o al farmacista prima di assumere questo medicinale.

### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Cenrifki:

- se soffre di malattia del fegato
- se sta assumendo o prevede di assumere altri medicinali che possono influire sul fegato, in particolare durante le prime 12 settimane di trattamento con Cenrifki. Il medico potrebbe dover considerare opzioni alternative per tali medicinali.
- se sta utilizzando o prevede di utilizzare integratori a base di erbe o integratori alimentari. Alcuni di questi possono potenzialmente influire sul fegato e deve evitarne l'uso durante il trattamento con Cenrifki.
- se presenta un'infezione o non è in grado di combattere le infezioni (vedere paragrafo 2 "Infezioni")
- se dovrà sottoporsi a una vaccinazione (vedere paragrafo 2 "Vaccinazioni")
- se soffre di un disturbo della coagulazione, ha recentemente subito un intervento chirurgico o ne ha uno programmato, oppure sta assumendo medicinali che possono aumentare il rischio di sanguinamento (vedere paragrafo 2 "Altri medicinali e Cenrifki").
- se ha una storia di battito cardiaco irregolare, in particolare fibrillazione atriale.
- se ha o ha avuto pensieri di farsi del male o di togliersi la vita. Lei (o chi la assiste) deve contattare immediatamente il medico se si verificano tali pensieri.
- se sta assumendo medicinali che possono influire sui livelli di Cenrifki nel sangue (vedere paragrafo 2 "Altri medicinali e Cenrifki").

**Questo medicinale può causare un'alterazione della funzionalità del fegato, in particolare nelle prime 12 settimane. Informi immediatamente il medico se presenta segni indicativi di potenziali problemi epatici come:**

- stanchezza
- nausea
- vomito
- dolore addominale (mal di pancia)
- febbre
- eruzione cutanea o sensazione di prurito della pelle
- perdita di appetito o perdita di interesse verso il cibo
- urine scure
- ingiallimento della pelle o degli occhi (ittero).

**Per contribuire a ridurre il rischio di problemi epatici, il suo medico eseguirà un esame del sangue per controllare il suo fegato:**

- prima di iniziare ad assumere questo medicinale,
- dopo aver iniziato ad assumere questo medicinale,
  - ogni 7 giorni per le prime 12 settimane,
  - poi una volta al mese dai mesi 4 a 12,
  - poi una volta ogni 6 mesi dai mesi 12 a 24,
  - successivamente, il medico curante le indicherà quando programmare i futuri esami del sangue e con quale frequenza dovranno essere eseguiti.

Se ha dovuto interrompere l'assunzione di Cenrifki a causa di risultati anomali dei test epatici, oppure se c'è stata un'interruzione del trattamento di un anno o più, alla ripresa del trattamento con Cenrifki, dovrà seguire dall'inizio lo schema di esecuzione degli esami del sangue sopra indicato.

Se salta un esame del sangue programmato, informi immediatamente il suo medico e lo riprogrammi il prima possibile.

### **Infezioni**

- Parli con il medico prima di assumere Cenrifki se ha un'infezione o se non è in grado di combattere le infezioni. Cenrifki può aumentare la probabilità di contrarre infezioni. Se ha un'infezione attiva, non deve iniziare il trattamento con Cenrifki finché l'infezione non è risolta.
- Informi immediatamente il medico se sviluppa segni o sintomi di infezione, come tosse, febbre, naso chiuso o che cola, mal di gola o cefalea, durante il trattamento con Cenrifki. Il medico la valuterà e potrebbe dover sospendere temporaneamente il trattamento se sviluppa un'infezione grave.
- Medicinali che possono indebolire il sistema immunitario (come gli immunosoppressori) possono aumentare il rischio di infezioni se usati insieme a Cenrifki (vedere paragrafo 2 "Altri medicinali e Cenrifki"). Il medico le consiglierà l'approccio più appropriato qualora debba assumere tali medicinali durante il trattamento con Cenrifki.

### **Vaccinazioni**

- Informi il medico se le è stato recentemente somministrato un vaccino o se deve riceverne uno nel prossimo futuro.
- Deve evitare le vaccinazioni con vaccini vivi o vivi attenuati durante il trattamento con Cenrifki, poiché ciò potrebbe aumentare il rischio di infezioni (vedere paragrafo 2 "Altri medicinali e Cenrifki").
- Se necessita di un vaccino vivo o vivo attenuato, questo deve essere somministrato almeno 2 mesi prima di iniziare il trattamento con Cenrifki.
- Cenrifki può influire sull'efficacia dei vaccini non -vivi. Il medico potrebbe consigliarle di completare tutte le vaccinazioni non vive raccomandate prima di iniziare il trattamento con Cenrifki.

### **Guida per il paziente**

Il suo medico le fornirà una guida per il paziente che contiene importanti informazioni di sicurezza di cui deve essere a conoscenza quando riceve il trattamento con Cenrifki. È importante che legga questa guida.

### **Scheda del paziente:**

In questa confezione è inclusa una scheda del paziente. Legga la scheda attentamente, la porti con sé durante tutto il trattamento e la mostri a qualsiasi operatore sanitario coinvolto nella sua cura.

### **Bambini e adolescenti**

Non somministrare questo prodotto medicinale a bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni perché la sicurezza e l'efficacia di Cenrifki non sono state determinate.

### **Altri medicinali e Cenrifki**

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Questo include medicinali prescritti, medicinali che può procurarsi senza prescrizione medica, fitoterapici e integratori. Cenrifki può interagire con il funzionamento di altri medicinali, così come altri medicinali possono interagire con il funzionamento di questo medicinale. Medicinali, integratori a base di erbe o integratori alimentari che potrebbero essere dannosi per il fegato possono aumentare il rischio di danno del fegato se assunti insieme a Cenrifki (vedere paragrafo 2 "Avvertenze e precauzioni").

In particolare, prima di assumere questo medicinale, informi il medico se sta assumendo o ha recentemente assunto uno dei seguenti medicinali.

Medicinali che possono aumentare i livelli di Cenrifki nel sangue, con conseguente aumento del rischio di effetti indesiderati. Gli esempi includono:

- Gemfibrozil – un medicinale utilizzato per abbassare il colesterolo
- Deferasirox – un medicinale utilizzato per trattare il sovraccarico di ferro
- Letemovir – un medicinale utilizzato per prevenire infezioni virali dopo il trapianto di midollo osseo
- Selpercatinib – un medicinale utilizzato per trattare alcuni tipi di tumore

Medicinali che possono ridurre i livelli di Cenrifki nel sangue, rendendo Cenrifki meno efficace. Gli esempi includono:

- Erba di San Giovanni – un prodotto erboristico utilizzato per trattare la depressione
- Rifampicina, nafcillina – antibiotici utilizzati per trattare le infezioni batteriche
- Carbamazepina, fenitoina – medicinali utilizzati per trattare l'epilessia e il dolore neuropatico
- Efavirenz, etravirina – medicinali utilizzati per trattare l'infezione da HIV
- Bosentan – un medicinale utilizzato per trattare la pressione del sangue elevata nei polmoni

Medicinali che possono fluidificare il sangue, aumentando il rischio di sanguinamento. Gli esempi includono:

- Warfarin, Eparina, Apixaban, Rivaroxaban, Edoxaban – medicinali che prevengono la formazione di coaguli di sangue (anticoagulanti)
- Clopidogrel, Ticagrelor, Prasugrel – medicinali che impediscono l'aggregazione delle piastrine (antiaggreganti piastrinici)

Medicinali che possono aumentare il rischio di infezioni. Gli esempi includono:

- Medicinali che possono indebolire il sistema immunitario – immunosoppressori come micofenolato mofetile, ciclofosfamida o azatioprina, nonché medicinali utilizzati per trattare l'infiammazione, come i Farmaci Antireumatici Modificanti la Malattia (DMARD) o corticosteroidi a lungo termine (vedere paragrafo 2 “Infezioni”).
- Vaccini vivi o vivi attenuati – come quelli contro la varicella, la poliomielite orale o il vaccino antinfluenzale nasale (vedere paragrafo 2 “Vaccinazioni”).

Medicinali i cui livelli nel sangue possono aumentare se assunti insieme a Cenrifki, con conseguente aumento del rischio di effetti collaterali. È necessario prestare attenzione quando tali farmaci vengono assunti insieme a Cenrifki. Alcuni esempi includono:

- Ciclosporina e tacrolimus – farmaci utilizzati per ridurre le reazioni immunitarie e prevenire il rigetto degli organi
- Digossina – farmaco utilizzato per trattare aritmie cardiache o disturbi del ritmo cardiaco

## **Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Ci sono poche informazioni riguardo l'utilizzo di Cenrifki durante la gravidanza negli umani. Non è possibile escludere completamente il rischio per il feto. Pertanto, Cenrifki non è raccomandato durante la gravidanza e in donne che non utilizzano contraccettivi e potrebbero restare incinte.

Non è noto se Cenrifki passi nel latte materno. Non è possibile escludere il rischio per i bambini allattati con latte materno. Se sta allattando o sta pianificando di allattare al seno, si rivolga al medico prima di utilizzare questo medicinale. Lei e il suo medico dovreste decidere se allattare al seno durante il trattamento con questo medicinale, valutando i benefici dell'allattamento al seno per il bambino e i benefici di questo trattamento per lei.

## **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Non si ritiene che Cenrifki alteri la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

## **Cenrifki contiene lattosio**

Cenrifki contiene lattosio (un tipo di zucchero). Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

### **3. Come prendere Cenrifki**

Il trattamento con Cenrifki deve essere iniziato e supervisionato da un medico esperto nel trattamento della sclerosi multipla.

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Cenrifki è disponibile come compressa che deve essere assunta per via orale. La dose raccomandata è di 60 mg somministrati per via orale una volta al giorno con un pasto, preferibilmente alla stessa ora. Il medico monitorerà la funzionalità epatica prima e durante il trattamento con Cenrifki. In base ai risultati di questi test della funzionalità epatica, il trattamento potrà essere temporaneamente interrotto o definitivamente sospeso.

#### **Se prende più Cenrifki di quanto deve**

Se ha assunto una quantità eccessiva di Cenrifki, ne parli con un medico o farmacista.

#### **Se dimentica di prendere Cenrifki**

Prenda la dose il prima possibile il giorno stesso. Non prenda una dose doppia per compensare la dose saltata.

#### **Se interrompe il trattamento con Cenrifki**

Non interrompa l'assunzione di Cenrifki né modifichi la dose senza prima parlarne con il suo medico. Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

#### **Effetti indesiderati seri:**

**Cenrifki può causare alterazione della funzionalità del fegato** (può riguardare fino a 1 persona su 10).

Informi il medico se presenta sintomi come stanchezza, nausea, vomito, dolore addominale, febbre, eruzione cutanea o sensazione di prurito della pelle, perdita di appetito o di interesse verso il cibo, urine scure o ingiallimento della pelle o degli occhi.

**Cenrifki può aumentare la probabilità di sviluppare infezioni** (può riguardare più di 1 persona su 10).

Questo medicinale può causare infezioni delle vie respiratorie (bronchite) o dei polmoni (infezione polmonare). Informi il medico se presenta o sviluppa sintomi di infezione come tosse, febbre, naso chiuso o che cola, mal di gola e cefalea.

#### **Altri effetti indesiderati:**

**Molto comune** (possono riguardare più di 1 persona su 10)

- COVID-19

**Comune** (possono riguardare fino a 1 persona su 10)

- Influenza
- Piccole macchie rossa o viola causate da sanguinamento nella pelle (petecchie)
- Aumento della probabilità di formazione di lividi
- Dolore addominale
- Flusso mestruale abbondante
- Lividi (contusione)

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Cenrifki**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola, sulla scheda portablister e sul blister dopo SCAD. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Cenrifki**

- Il principio attivo è tolebrutinib. Ogni compressa rivestita con film contiene 60 mg di tolebrutinib.
- Gli altri componenti sono lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, ipromellosa, crospovidone (tipo A), magnesio stearato, biossido di titanio, ossido di ferro giallo (E172), ossido di ferro rosso (E172), macrogol - polietilenglicole (400) (vedere paragrafo 2).

### **Descrizione dell'aspetto di Cenrifki e contenuto della confezione**

Compressa con film da 60 mg: arancione, a forma di goccia, rivestita con film di 12,7 mm di lunghezza, con incisione "60" su un lato.

Il medicinale è fornito nelle seguenti confezioni:

Confezioni da 7 compresse rivestite con film in 1 blister alluminio/alluminio, alloggiato in una scheda portablister in cartoncino.

Confezioni di 28 compresse rivestite con film in 2 blister alluminio/alluminio, ciascuno contenente 14 compresse alloggiate in una scheda portablister in cartoncino.

Confezioni da 98 compresse rivestite con film in 7 blister alluminio/alluminio, ciascuno contenente 14 compresse alloggiate in una scheda portablister in cartoncino.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 Avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francia

**Produttore**

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**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

**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

**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

**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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato.**

**Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.