

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cenrifki 60 mg comprimidos revestidos por película.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 60 mg de tolebrutinib

Excipientes com efeito conhecido

Cada comprimido contém 140 mg de lactose mono-hidratada.

Lista completa de excipientes, ver a secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película

Comprimido laranja, em forma de gota, de 12,7 mm de comprimento, com “60” gravado numa das faces.

4. DETALHES CLÍNICOS

4.1 Indicações terapêuticas

Cenrifki está indicado para o tratamento de doentes adultos com esclerose múltipla secundária progressiva (EMSP) sem surtos nos últimos 2 anos (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência na gestão da esclerose múltipla.

Posologia

A dose recomendada é de 60 mg por via oral uma vez por dia com uma refeição. A monitorização hepática deve ser realizada antes e durante o tratamento (ver secções 4.3 e 4.4).

Modificações da dose para elevações da aminotransferase

A Tabela 1 resume as recomendações de ajuste da dose e monitorização para doentes que desenvolvam transaminases elevadas durante a terapêutica (ver secção 4.4).

Tabela 1: Modificações da terapêutica e monitorização de transaminases elevadas

Anomalias laboratoriais	Modificações da terapêutica
<ul style="list-style-type: none">• ALT[†] ou AST[†] > 3x e ≤ 5x LSN[†] com sintomas clínicos[‡] OU com bilirrubina total concomitante > 2x LSN	<ul style="list-style-type: none">• Suspender o tratamento.• Repetir os exames laboratoriais a cada 2-3 dias até a tendência de redução da ALT ou AST e monitorizar semanalmente até a ALT ou AST ser inferior a 1,5 x LSN.• Investigar para identificar causas prováveis.

<ul style="list-style-type: none"> • ALT ou AST > 5x LSN 	<p>Se for identificada uma causa alternativa que não lesão hepática induzida por medicamento (DILI), pode ser considerada a reiniciação do tratamento quando a ALT ou AST diminui para menos de 1,5 x LSN. Após o reinício do tratamento, se a ALT ou AST for superior a 3x LSN, descontinuar permanentemente o tratamento.</p>
	<p>Se não for identificada nenhuma causa alternativa para DILI:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interrompa permanentemente o tratamento se qualquer um dos seguintes tiver ocorrido como o acontecimento inicial: <ul style="list-style-type: none"> ○ ALT ou AST superior a 8 x LSN ○ ALT ou AST superior a 5 x LSN durante mais de 2 semanas ○ ALT ou AST superior a 3 x LSN e bilirrubina total superior a 2 x LSN • Se os critérios acima não forem cumpridos, continuar o tratamento conforme clinicamente indicado.

† ALT = alanina aminotransferase; AST = aspartato aminotransferase; LSN = limite superior do normal

‡ Fadiga, náuseas, vômitos, dor ou sensibilidade abdominal, febre, erupção cutânea, anorexia, icterícia e/ou eosinofilia

Dose esquecida

Se falhar uma dose na hora do dia prevista, tome a dose assim que possível no mesmo dia. Não duplique a dose no dia seguinte para compensar uma dose esquecida.

Populações especiais

Idosos

Com base em estatísticas descritivas sobre concentrações farmacocinéticas observadas, não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes com idade igual ou superior a 65 anos (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário qualquer ajuste posológico para doentes com compromisso hepático ligeiro (Classe A de Child-Pugh), embora se tenha de ter cuidado ao iniciar o tratamento nestes doentes. Tolebrutinib está contra-indicado em doentes com compromisso hepático moderado (Classe B de Child-Pugh) a grave (Classe C de Child-Pugh) e em doentes com ALT ou AST sérica basal superior a 1,5 x LSN, fosfatase alcalina superior a 2 x LSN (exceto se explicado por uma doença hepática crónica estável) ou bilirrubina total superior a 1,5 x LSN (exceto se devido a síndrome de Gilbert ou doença não relacionada com o fígado) (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário qualquer ajuste posológico para doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado. Existem dados muito limitados em doentes com compromisso renal grave, pelo que os doentes com compromisso renal grave (<30 ml/min de depuração da creatinina) devem ser tratados com tolebrutinib apenas se o benefício superar o risco e os doentes devem ser monitorizados atentamente quanto a sinais de toxicidade. Não existem dados em doentes em diálise (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Cenrifki em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Este medicamento destina-se a uso oral. Cenrifki deve ser tomado com uma refeição, de preferência à mesma hora todos os dias. Engula os comprimidos inteiros com água (ver secção 5.2).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Doentes com compromisso hepático moderado a grave. Doentes com ALT ou AST sérica basal superior a 1,5 x LSN, fosfatase alcalina superior a 2 x LSN (exceto se explicado por uma doença hepática crónica estável) ou bilirrubina total superior a 1,5 x LSN (exceto se devido a síndrome de Gilbert ou doença não relacionada com o fígado) (ver secções 4.2, 4.4 e 5.2).

Doentes com imunodeficiência grave (por exemplo, síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), doença da medula óssea ou infeções ativas graves, não controladas (ver secções 4.4 e 4.8).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Lesão hepática induzida por medicamento (DILI)

Foram notificados casos de DILI clinicamente significativos, incluindo insuficiência hepática aguda resultando em transplante e/ou morte, em doentes tratados com inibidores da tirosina quinase de Bruton, em ensaios clínicos, incluindo o tolebrutinib (ver secção 4.8). Os doentes com doença hepática pré-existente e doentes a tomar outros medicamentos hepatotóxicos, suplementos à base de plantas ou dietéticos podem ter um risco acrescido de desenvolver DILI ao tomar tolebrutinib. A utilização concomitante de tolebrutinib com outros medicamentos hepatotóxicos, especialmente durante as primeiras 12 semanas de administração, deve ser efetuada com precaução, e devem ser consideradas opções alternativas para esses fármacos, se possível. A utilização de suplementos à base de plantas ou dietéticos com potencial hepatotoxicidade deve ser evitada durante o tratamento com tolebrutinib. Tolebrutinib está contraindicado em doentes com compromisso hepático moderado a grave (ver secção 4.3).

Medidas de segurança a tomar para mitigar o risco de lesão hepática grave.

Não inicie tolebrutinib em doentes com doença hepática aguda ou crónica preexistente, ou em doentes com ALT ou AST sérica basal superior a 1,5 x LSN, fosfatase alcalina superior a 2 x LSN (exceto se explicado por uma doença hepática crónica estável) ou bilirrubina total superior a 1,5 x LSN (exceto se devido a síndrome de Gilbert ou doença não relacionada com o fígado).

Para mitigar o risco de DILI significativa ou irreversível, realizar análises ao sangue para ALT, AST, fosfatase alcalina e bilirrubina antes do início, posteriormente semanalmente nas primeiras 12 semanas e mensalmente nos meses 4 a 12 após o início do tratamento. Entre os meses 12 e 24, realizar monitorização a cada 6 meses. A monitorização periódica pode ser realizada conforme necessário. A monitorização semanal deve ser reiniciada após interrupção do tratamento devido a transaminases elevadas ou devido a uma pausa no tratamento de 1 ano ou superior. Monitorize as transaminases séricas e a bilirrubina durante o tratamento, particularmente em doentes que desenvolvam sintomas sugestivos de disfunção hepática, como fadiga, náuseas, vômitos, dor ou sensibilidade abdominal no quadrante superior direito, febre, erupção cutânea, anorexia ou icterícia e/ou eosinofilia. Considere monitorização adicional quando Cenrifki é administrado com outros medicamentos potencialmente hepatotóxicos. Em caso de suspeita de DILI induzida pelo tolebrutinib, descontinuar o tratamento. Se a lesão hepática induzida pelo tolebrutinib for improvável porque outra causa provável foi encontrada, a retoma da terapêutica pode ser considerada quando a ALT ou AST diminuir para menos de 1,5 x LSN. Interromper ou descontinuar permanentemente o tratamento se não forem identificadas causas alternativas de DILI (ver secção 4.2).

Os profissionais de saúde devem estar familiarizados com os materiais educacionais preparados para a gestão do risco de DILI, incluindo a monitorização da função hepática. Os prescritores devem fornecer o guia do doente a cada doente/prestador de cuidados e educá-los sobre a

importância da adesão à monitorização laboratorial programada, sinais e sintomas iniciais de DILI e o que fazer caso apresentem sinais de DILI. Os prescritores devem também informar os doentes que um cartão do doente está incluído na embalagem e que os doentes devem levar este cartão consigo sempre durante o tratamento para poderem mostrá-lo a qualquer outro profissional de saúde envolvido nos seus cuidados.

Infeções

Tolebrutinib pode fazer com que os doentes sejam mais suscetíveis a infeções. Os doentes com infeções agudas ou crónicas ativas, incluindo infeções oportunistas, não devem iniciar o tratamento até que a infeção(s) esteja resolvida. Monitorize os doentes quanto a sinais e sintomas de infeção, avalie imediatamente e trate adequadamente. Se um doente desenvolver qualquer infeção grave, deve ser considerada a suspensão do tratamento com tolebrutinib e os benefícios e riscos devem ser reavaliados antes do reinício da terapêutica. Tolebrutinib está contraindicado em doentes com imunodeficiência grave, doença da medula óssea ou infeções ativas graves, não controladas (ver secção 4.3).

Utilização concomitante com imunossupressores

A segurança da utilização concomitante de imunossupressores com tolebrutinib não foi estudada. No entanto, taxas de infeção mais elevadas foram observadas quando tolebrutinib foi usado concomitantemente com imunossupressores incluindo corticosteroides. Deve ter-se precaução quando se usam outros medicamentos imunossupressores concomitantemente com tolebrutinib. Os dados são inconclusivos quanto a se o uso concomitante de esteroides para tratamento sintomático de surtos estava associado a um risco aumentado de infeções (ver secção 4.5).

Imunizações

A segurança da imunização com vacinas vivas atenuadas ou vivas após tratamento com tolebrutinib não foi estudada. No entanto, a utilização de vacinas vivas atenuadas ou vivas pode acarretar um risco de infeções e deve, portanto, ser evitada. Se vacinas vivas atenuadas ou vivas forem necessárias, devem ser administradas pelo menos 2 meses antes de iniciar o tratamento com tolebrutinib. Devido ao seu mecanismo de ação na função das células B, o tolebrutinib pode interferir com a resposta imune de vacinas não vivas. Quando possível, completar todas as vacinações não vivas apropriadas para a idade de acordo com as diretrizes de imunização atuais antes de iniciar o tratamento com tolebrutinib (ver secção 4.5).

Hemorragias

Acontecimentos hemorrágicos foram notificados em doentes tratados com tolebrutinib (ver secção 4.8). Os acontecimentos hemorrágicos mais frequentemente notificados foram manifestações mucocutâneas incluindo petéquias, contusões, tendência aumentada para equimoses negras e hemorragia menstrual abundante. A maioria dos casos foram ligeiros. Nenhum acontecimento hemorrágico foi associado a trombocitopenia. Monitorizar os doentes quanto a sinais e sintomas hemorrágicos, incluindo petéquias, equimoses e sangramento invulgar. Ter precaução em doentes com distúrbios hemorrágicos, disfunção plaquetária conhecida, contagens de plaquetas abaixo de 150 000/mcL ou quando usar tolebrutinib concomitantemente com anticoagulantes, agentes antiplaquetários ou outros medicamentos que possam aumentar o risco de hemorragia (ver secção 4.5). Se a administração concomitante não puder ser evitada, aumentar a frequência de monitorização para sinais e sintomas de hemorragia. Ao planear intervenções cirúrgicas, pesar os benefícios e riscos de suspender o tratamento com tolebrutinib por 3 a 7 dias tanto antes como após o procedimento, considerando a natureza da cirurgia e o risco de hemorragia. Dependendo da gravidade da hemorragia, interromper ou descontinuar tolebrutinib e fornecer tratamento sintomático apropriado.

Neoplasias malignas

Não parece haver um risco aumentado de neoplasia maligna com tolebrutinib na experiência de ensaios clínicos. No entanto, foram notificadas segundas neoplasias malignas primárias em doentes

oncológicos tratados com inibidores de BTK, sendo o tipo mais frequente os cânceros de pele não melanoma.

Fibrilhação/flutter auricular

Fibrilhação/flutter auricular foram notificados em doentes tratados com tolebrutinib. Doentes com história de arritmias cardíacas, particularmente fibrilhação/flutter auricular, e aqueles com fatores de risco para desenvolver fibrilhação auricular (tais como insuficiência cardíaca ou hipertensão) podem estar em risco aumentado. Monitorizar sinais e sintomas de fibrilhação/flutter auricular incluindo palpitações, tonturas, falta de ar ou desconforto no peito, e gerir conforme apropriado.

Ideação e Comportamento Suicida

Não foi estabelecida uma associação causal entre o tratamento com tolebrutinib e o risco aumentado de ideação e comportamento suicida, no entanto, casos de ideação e comportamento suicida foram notificados em doentes a receber tolebrutinib. Os doentes e cuidadores devem ser aconselhados a estar alerta para alterações invulgares no humor ou comportamento, ou o surgimento de pensamentos suicidas, comportamento ou pensamentos sobre autoagressão, e a notificar tais sintomas imediatamente aos profissionais de saúde.

Interações com inibidores moderados ou fortes de CYP2C8

A utilização de medicamentos que inibem a atividade de CYP2C8 seria esperada que resultasse em níveis aumentados de tolebrutinib e níveis diminuídos do metabolito ativo M2. Como precaução, a utilização concomitante de inibidores moderados ou fortes de CYP2C8 com tolebrutinib deve ser evitada (ver secção 4.5).

Interações com indutores moderados ou fortes de CYP3A/2C8

A utilização concomitante de tolebrutinib com indutores moderados ou fortes de CYP3A/2C8 deve ser evitada. Se um indutor moderado ou forte de CYP3A/2C8 tiver de ser usado a curto prazo (< 2 semanas), o tratamento com tolebrutinib pode ser continuado. Os efeitos de tolebrutinib podem ser diminuídos durante este tempo (ver secção 4.5).

Excipientes com efeito conhecido

Lactose

Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O tolebrutinib é metabolizado principalmente pelo CYP2C8 e, em menor grau, pelo CYP3A4. O metabolito ativo M2 é formado a partir de tolebrutinib exclusivamente através do CYP2C8 e é principalmente metabolizado pelo CYP3A4/5 e, em menor grau, pelo CYP2D6.

Inibidores fortes ou moderados do CYP2C8

A coadministração de um inibidor forte do CYP2C8 (gemfibrozil 600 mg duas vezes por dia) aumentou a AUC e $C_{m\acute{a}x}$ de 8,4 vezes e 5,4 vezes, enquanto a AUC e $C_{m\acute{a}x}$ de M2 diminuiu 25 vezes e 50 vezes, em comparação com a administração única de tolebrutinib em condições pós-prandiais. A relevância clínica desta interação é incerta. Como precaução, deve ser evitada a utilização concomitante de inibidores fortes do CYP2C8 (por ex., gemfibrozil) ou inibidores moderados do CYP2C8 (por ex., deferasirox, letermovir, selpercatinib) com tolebrutinib (ver secção 4.4). No caso de

doentes com estatuto conhecido de metabolizador fraco do CYP2C8, recomenda-se precaução devido às potenciais alterações na exposição ao tolebrutinib e ao M2.

Indutores fortes ou moderados do CYP3A/2C8

A coadministração de um indutor forte do CYP3A/2C8 (rifampicina 600 mg uma vez por dia) diminuiu a AUC e C_{max} de tolebrutinib em 6,2 vezes, enquanto a AUC e C_{max} de M2 diminuiu 2,4 vezes e 1,9 vezes em participantes saudáveis.

O efavirenz, um indutor moderado do CYP3A/2C8, também pode diminuir as exposições do tolebrutinib e dos metabolitos M2. Deve ser evitada a administração concomitante de tolebrutinib com indutores fortes do CYP3A/2C8 (por exemplo, carbamazepina, fenitoína, rifampicina, hipericão) ou indutores moderados do CYP3A/2C8 (por exemplo, bosentano, efavirenz, etravirina, nafcilina). Se for necessário utilizar um indutor moderado ou forte do CYP3A/2C8 a curto prazo (< 2 semanas), o tratamento com tolebrutinib pode ser continuado (ver secção 4.4).

Imunossupressores

Deve ter-se precaução quando se usam outros medicamentos imunossupressores (por exemplo, corticosteroides crónicos, medicamentos antirreumáticos modificadores da doença não biológicos e biológicos [DMARDs], micofenolato de mofetil, ciclofosfamida, azatioprina) concomitantemente com tolebrutinib (ver secção 4.4).

Imunizações

A segurança da imunização com vacinas vivas atenuadas ou vivas (por exemplo, varicela zoster, poliomielite oral, vacinas nasais contra a gripe) após tratamento com tolebrutinib não foi estudada e deve ser evitada devido ao risco potencial de infeções. A eficácia de vacinas não vivas pode ser reduzida durante o tratamento com tolebrutinib (ver secção 4.4).

Agentes antiplaquetários ou anticoagulantes

Deve ter-se precaução quando se usa tolebrutinib concomitantemente com anticoagulantes (por exemplo, varfarina, heparina, apixabano, rivaroxabano, edoxabano) ou agentes antiplaquetários (por exemplo, clopidogrel, ticagrelor, prasugrel) devido ao risco de acontecimentos hemorrágicos. Se a administração concomitante não puder ser evitada, aumentar a frequência de monitorização para sinais e sintomas hemorrágicos (ver secção 4.4).

Substratos de transportadores

O tolebrutinib demonstrou potencial para inibir os transportadores P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 e MATE1 in vitro. Existe um risco possível de interações medicamentosas, portanto, deve ter-se precaução quando se co-administra tolebrutinib com substratos sensíveis de P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 ou MATE1 com uma margem terapêutica estreita (por exemplo, digoxina, ciclosporina, tacrolimus).

Inibidores fortes do CYP3A

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética de tolebrutinib quando coadministrado com um inibidor forte do CYP3A (itraconazol 200 mg por dia). A administração concomitante de 60 mg de tolebrutinib com itraconazol (200 mg OD × 4 dias) aumentou a AUC e C_{max} de tolebrutinib em 1,88 e a AUC e C_{max} de M2 em 1,78. Não são necessários ajustes posológicos de tolebrutinib durante a coadministração com inibidores fortes do CYP3A.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Existem dados limitados disponíveis da utilização de tolebrutinib em mulheres grávidas. O tolebrutinib e/ou os seus metabolitos atravessaram a placenta em coelhos. Estudos em animais com tolebrutinib não indicam toxicidade reprodutiva. No entanto, existe informação insuficiente sobre o desenvolvimento embrio-fetal relativamente ao metabolito ativo M2, portanto, não pode ser excluído um risco para a criança por nascer (ver secção 5.3). Cenrifki não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não usam contraceção.

Amamentação

Não existe informação suficiente sobre a excreção de tolebrutinib ou dos seus metabolitos no leite humano. Não pode ser excluído um risco para recém-nascidos/lactentes amamentados. Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Os efeitos de Cenrifki na fertilidade em humanos são desconhecidos. Os estudos em animais com tolebrutinib e o metabolito M2 revelaram ausência de efeitos adversos na fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Cenrifki não tem influência ou tem influência desprezável na capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente relatadas são COVID-19 (25,5%) e infeções das vias respiratórias superiores (16,9%) (ver secção 4.4). A reação adversa grave mais frequente é a pneumonia por COVID-19 (1,1%).

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas notificadas com tolebrutinib estão listadas abaixo na Tabela 2. As reações adversas estão listadas por classes de sistemas de órgãos MedDRA e categorias de frequência. As frequências são definidas como muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), muito raros ($< 1/10\ 000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 2: Reações adversas

Classe de sistema de órgãos (CSO) MedDRA	Muito frequentes	Frequentes
Infeções e infestações	COVID-19 ¹ Infeções das vias respiratórias superiores ¹	Gripe Infeções das vias respiratórias inferiores e pulmonares ¹
Doenças vasculares		Aumento da tendência para hematomas ² Petéquias

		Contusão
Doenças gastrointestinais		Dor abdominal ¹
Doenças do sistema reprodutor e da mama		Hemorragia menstrual intensa ²
Exames complementares de diagnóstico		elevação da alanina aminotransferase (ALT) ³

¹ Inclui vários termos preferidos.

² Dados agrupados dos estudos clínicos EFC16645 (HERCULES), EFC16033 (GEMINI I) e EFC16034 (GEMINI II)

³ ALT superior a 3 vezes o LSN.

Descrição de reações adversas selecionadas

Lesão hepática induzida por medicamento (DILI)

No estudo pivotal EFC16645 (HERCULES), observaram-se elevações da ALT superiores a 3 x o limite superior do normal (LSN) em 4,0% dos doentes tratados com tolebrutinib e 1,6% dos doentes a receber placebo. Entre os 754 doentes tratados com tolebrutinib, 0,5% apresentaram aumentos da ALT superiores a 20 x LSN, e 0,3% apresentaram aumentos da ALT superiores a 3 x LSN com aumentos da bilirrubina concomitantes superiores a 2 x LSN, todos sem causas alternativas de DILI e todos ocorreram nos três meses após o início do tratamento com tolebrutinib. Na maioria dos doentes, as enzimas hepáticas do doente resolveram-se espontaneamente sem sequelas após a descontinuação permanente de tolebrutinib. Um doente desenvolveu insuficiência hepática com necessidade de transplante hepático e morreu subsequentemente devido a uma complicação pós-transplante (ver secção 4.4).

Infeções

No estudo pivotal EFC16645 (HERCULES), 54,4% dos doentes a receber tolebrutinib tiveram infeções, com 5,2% a notificar infeções graves (grau 3 ou maior) comparado com os doentes tratados com placebo (2,9%). As reações adversas de infeção mais frequentes foram COVID-19 (25,5%) e infeções das vias respiratórias superiores (16,9%). A maioria destes doentes teve resolução dos sintomas sem descontinuação permanente do tolebrutinib. No entanto, ocorreu um caso fatal de pneumonia (bacteriana) num doente incapacitado num contexto de cuidados prolongados tratado com 60 mg de tolebrutinib durante 1,8 anos (ver secção 4.4).

Petéquias, aumento da tendência para hematomas, hemorragia menstrual intensa, contusões

No estudo pivotal EFC16645 (HERCULES), 2,7% dos doentes tratados com tolebrutinib experimentaram petéquias, comparado com 0,3% daqueles com placebo, e 3,9% dos doentes tratados com tolebrutinib experimentaram contusões, comparado com 1,1% daqueles com placebo. Nos estudos clínicos EFC16645 (HERCULES), EFC16033 (GEMINI I) e EFC16034 (GEMINI II), 1,5% dos doentes tratados com tolebrutinib apresentaram um aumento da tendência para equimoses, em comparação com 0% dos que receberam placebo e 0,3% dos que receberam teriflunomida, e 1,7% das doentes tratadas com tolebrutinib apresentaram hemorragia menstrual abundante, em comparação com 0,3% das que receberam placebo e 1% das que receberam teriflunomida. 1% das doentes com hemorragia menstrual abundante também desenvolveram anemia ligeira a moderada. Nenhuma das petéquias, equimoses, hemorragias menstruais abundantes ou contusões foi associada a trombocitopenia nos ensaios clínicos. A maioria dos casos foi ligeiro. Não foram notificados casos graves. Os doentes sob anticoagulantes ou tratamentos antiplaquetários, aqueles com história significativa de hemorragia nos 6 meses anteriores ao rastreio, distúrbios hemorrágicos, disfunção plaquetária conhecida, contagens de plaquetas inferiores a 150 000/mcL, ou cirurgia *major* nas 4 semanas anteriores ao rastreio foram excluídos dos ensaios (ver secção 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos

profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [anexo V](#).

4.9 Sobredosagem

Cenrifki 240 mg por dia até 14 dias foi bem tolerado por participantes adultos saudáveis. Não foram estabelecidos sinais e sintomas de sobredosagem de tolebrutinib e não existe tratamento específico para a sobredosagem. Para doentes que apresentem sobredosagem, monitorizar atentamente e fornecer tratamento de suporte adequado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunossupressores, imunossupressores seletivos, código ATC:L04AA62

Mecanismo de ação

Tolebrutinib é um inibidor da tirosina quinase de Bruton (BTK). Embora o mecanismo exato através do qual o tolebrutinib exerce o seu efeito terapêutico na EM não seja totalmente compreendido, existem evidências que sustentam que inibe a ativação de células B, macrófagos e microglíocitos na periferia e no SNC.

Efeitos farmacodinâmicos

A mediana do estado estacionário da ocupação de BTK em células mononucleares do sangue periférico foi mantida em mais de 90% ao longo de 24 horas em participantes saudáveis tratados com tolebrutinib 60 mg/dia com uma refeição.

Eletrofisiologia cardíaca

O efeito do tolebrutinib e do metabolito ativo M2 no intervalo QTc foi avaliado utilizando a modelação do efeito concentração-QTc de dados obtidos durante um estudo de Fase 1 com registo de ECG de alta qualidade. Não se verificaram efeitos no intervalo QTc ou noutros parâmetros de ECG em doses únicas de até 300 mg de tolebrutinib.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia do tolebrutinib na EMSP foi avaliada em doentes adultos, num ensaio aleatorizado, em dupla ocultação, de 2 braços, controlado por placebo, de grupos paralelos, multicêntrico, orientado por acontecimentos, estudo EFC16645 (HERCULES) com uma duração de tratamento que varia entre aproximadamente 24 e 48 meses.

Um total de 1131 doentes foram aleatorizados 2:1 para receber 60 mg de tolebrutinib dia (n=754) ou um placebo correspondente diariamente (n=377). Todos os doentes (18 a 60 anos de idade, inclusive) tiveram um diagnóstico anterior de esclerose múltipla surto-remissão (EMSR), um diagnóstico atual de EMSP, evidência documentada de progressão da incapacidade observada durante os 12 meses antes da seleção, uma Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EEEI) basal de 3 a 6,5 e uma ausência de surtos clínicos durante pelo menos 24 meses. Não houve exclusões baseadas nas atividades de ressonâncias magnéticas no início do estudo. Foram excluídos doentes com ALT, AST, bilirrubina total superior a 1,5 x LSN (a menos que devido a síndrome de Gilbert ou doença não relacionada com o fígado) ou ALP superior a 2 x LSN. Foram realizadas avaliações neurológicas a cada 12 semanas e no momento de uma suspeita de surto. As ressonâncias magnéticas cerebrais foram realizadas na situação basal e nos meses 6, 12, 18, 24, 36 e, em seguida, anualmente até ao fim do estudo.

As características demográficas e da doença na situação basal foram equilibradas entre os dois grupos de tratamento. Na situação basal, a idade média dos doentes era de 48,9 anos; 61,5% eram mulheres. O tempo médio desde o início dos sintomas de EMSR foi de 16,2 anos e a pontuação EEEI média foi de 5,5. Na situação basal, 12,7% dos doentes tinham uma ou mais lesões T1 realçadas por Gd.

O parâmetro de avaliação primário foi o tempo até ao início da progressão confirmada da incapacidade (PCI) de 6 meses. A progressão da incapacidade foi definida como um aumento de 1,0 pontos ou mais em relação à pontuação EEEI na situação basal quando a pontuação EEEI na situação basal foi de 5,0 ou menos, ou de 0,5 pontos ou mais quando a pontuação EEEI na situação basal estava acima de 5,0. A progressão da incapacidade foi considerada confirmada quando o aumento na pontuação EEEI foi estabelecido numa consulta regularmente agendada, pelo menos, 6 meses após a documentação inicial de agravamento neurológico com avaliações EEEI de início e confirmação sem surtos nos 90 dias anteriores. Medidas adicionais de resultados incluíram lesões T2-hiperintensas novas ou aumentadas, atraso na progressão da incapacidade confirmada aos 3 meses, melhoria da incapacidade confirmada (MIC) aos 6 meses e aumento de 20% no teste de caminhada de 25 pés cronometrado (T25-FW) e no teste de 9 pinos (9-HPT) confirmado durante pelo menos 3 meses.

Com base numa análise de tempo até ao acontecimento, o risco de PCI aos 6 meses foi significativamente reduzido em 31% nos doentes tratados com tolebrutinib em comparação com placebo (ver Figura 1). Tolebrutinib também reduziu significativamente o risco de PCI a 3 meses em 24%. A análise de RM demonstrou que os doentes tratados com tolebrutinib tiveram uma redução significativa de 38% no número médio ajustado de lesões T2-hiperintensas novas e/ou aumentadas por ano em comparação com os doentes tratados com placebo. No geral, os resultados dos endpoints secundários “tempo até ao início de um aumento sustentado de 20% no 9-HPT” não atingiram significância estatística; os parâmetros “tempo até ao início de um aumento sustentado de 20% no T25-FW durante pelo menos 3 meses” e “MIC aos 6 meses”, não atingiram significância estatística formal com base numa ordem de teste hierárquica pré-especificada.

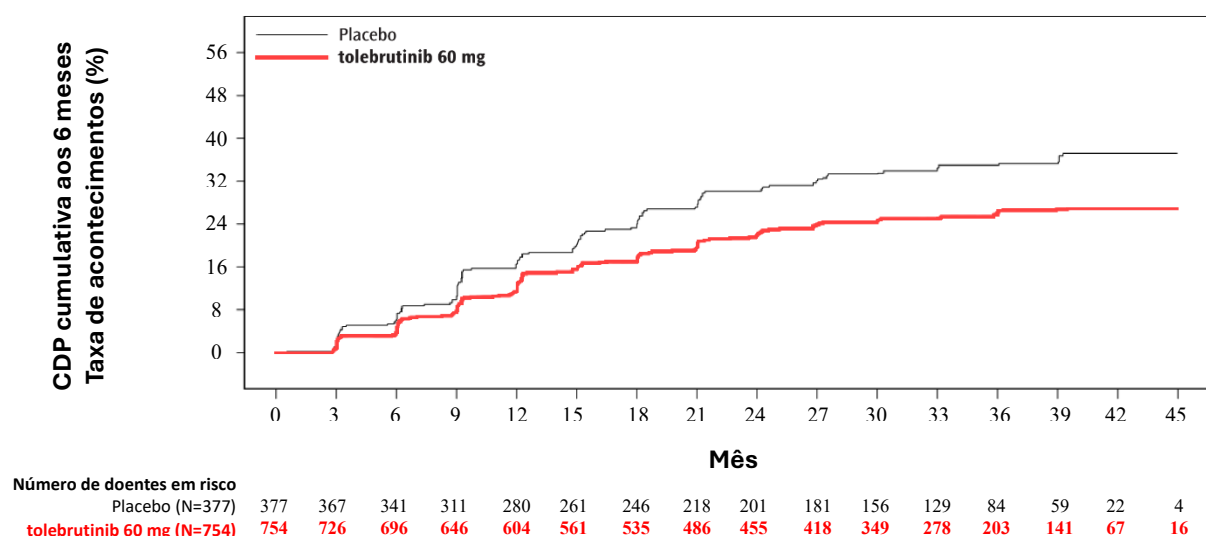
Os resultados de eficácia mais detalhados são apresentados na Tabela 3 e as curvas de Kaplan-Meier para PCI de 6 meses são fornecidas na Figura 1.

Tabela 3 - Parâmetros de avaliação clínicos e de RM em doentes adultos com EMSP para o estudo EFC16645 (HERCULES)

	Tolebrutinib 60 mg por dia N = 754	Placebo N = 377
Resultados clínicos		
PCI de 6 meses, Proporção de doentes	22,6%	30,7%
Razão de risco (95% CI)	0,69 (0,55, 0,88)*	
PCI de 3 meses, Proporção de doentes	27,6%	34,2%
Razão de risco (95% CI)	0,76 (0,61, 0,94)*	
Aumento sustentado de 20% no 9-HPT durante pelo menos 3 meses, Proporção de doentes	19,0%	19,6%
Razão de risco (95% CI)	0,97 (0,74, 1,29)	
Aumento sustentado de 20% na T25-FW durante pelo menos 3 meses, Proporção de doentes	41,1%	49,6%
Razão de risco (95% CI)	0,77 (0,64, 0,92)	
CDI de 6 meses, Proporção de doentes	8,6%	4,5%
Razão de risco (95% CI)	1,88 (1,10, 3,21)*	
Parâmetro de avaliação de RM		
Lesões T2-hiperintensas novas e/ou aumentadas por ano	1,8	2,9
Risco relativo (95% CI)	0,62 (0,43, 0,90)*	

* Controlado pela multiplicidade, estatisticamente significativo

Figura 1: - Estudo EFC16645 (HERCULES) - Gráfico de Kaplan-Meier da taxa de incidência cumulativa de início de PCI aos 6 meses - população ITT



O tolebrutinib demonstrou um benefício global no tempo até ao início da PIC aos 6 meses em doentes com ou sem lesões T1 realçadas por Gd no início do estudo, apesar de diferenças numéricas na magnitude dos efeitos do tratamento obtidos. O tolebrutinib exibiu um efeito de tratamento numericamente maior no tempo até ao início da PIC aos 6 meses no subgrupo (N=142) de doentes com lesões T1 realçadas por Gd (ou seja, EMSP ativa) no início do estudo (redução do risco de 65%, HR 0,35 [IC 95% 0,18, 0,66]) em comparação com doentes sem lesões T1 realçadas por Gd (ou seja, EMSP não ativa) (N=989) (redução do risco de 22%, HR 0,78 [IC 95% 0,60, 1,01]).

Os estudos EFC16033 (GEMINI I) e EFC16034 (GEMINI II) foram estudos randomizados, em dupla ocultação, com dupla simulação, controlados com teriflunomida em doentes com esclerose múltipla recidivante (EMR). Cerca de 99% dos doentes incluídos foram diagnosticados com EMSR e cerca de 1% com EMSP. Ambos os estudos não atingiram o seu objetivo primário de mostrar uma melhoria significativa nas taxas anualizadas de surtos (TAS) em comparação com a teriflunomida. Uma análise pré-especificada de dados combinados de ambos os estudos demonstrou uma redução do risco relativo de 29% no Agravamento da Incapacidade Confirmado (AIC) aos 6 meses para o tolebrutinib em comparação com a teriflunomida (HR 0,71 [IC 95% 0,53, 0,95]), com 77,9% dos acontecimentos AIC aos 6 meses a representarem progressão independente da atividade de surtos (PIRA) definidos pela ausência de surtos adjudicados nos 90 dias anteriores ou após o início do agravamento da incapacidade.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com tolebrutinib em todos os subgrupos da população pediátrica para o tratamento da esclerose múltipla (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética do tolebrutinib foi estudada em participantes saudáveis e doentes com EM. Os valores médios de concentração plasmática máxima (C_{max}) e AUC do tolebrutinib aumentaram de forma mais do que proporcional à dose com doses entre 5 e 60 mg, mas de forma próxima da proporcionalidade à dose para doses entre 60 e 300 mg. Na dose recomendada de 60 mg diariamente com uma refeição, a média do estado estacionário (% coeficiente de variação [CV]) e a concentração plasmática máxima (C_{max}) para o tolebrutinib foram de 29,6 (60%) ng•h/ml e 9,94 (62%) ng/ml,

respetivamente, e para o metabolito M2 foram de 84,6 (62%) ng•h/ml e 27,5 (59%) ng/ml, respetivamente. O metabolito M2 circula com uma exposição que varia entre 2,4 e 6,5 vezes superior ao composto original e apresenta uma potência de ligação covalente a nível nanomolar semelhante na BTK ao tolebrutinib.

Absorção

A biodisponibilidade oral absoluta de tolebrutinib após uma dose oral única de 60 mg com uma refeição foi 10,3% aumentada em 2 vezes em comparação com o estado de jejum. A administração de uma dose única de 60 mg por via oral sem alimentos conduziu a um aumento de 1,77 vezes na exposição do metabolito M2. O tempo médio para alcançar o $C_{\text{máx}}$ de tolebrutinib e M2 foi de cerca de 1,3 horas em todas as populações estudadas).

Distribuição

O volume de distribuição no estado estacionário do tolebrutinib foi de aproximadamente 255 l. A fração não ligada *in vitro* do tolebrutinib e M2 variou de 11,1 a 12,5% e de 8,65 a 38%, respetivamente. Em indivíduos saudáveis, o tolebrutinib e o metabolito M2 aparecem no líquido cefalorraquidiano (LCR), com uma razão média LCR/plasma de até 1,16 e 0,45, respetivamente.

Metabolismo

O tolebrutinib é metabolizado principalmente pelo CYP2C8 e, em menor grau, pelo CYP3A4. O metabolito M2 é formado a partir do tolebrutinib exclusivamente através do CYP2C8 e é metabolizado principalmente pelo CYP3A4/5 e, em menor grau, pelo CYP2D6. O M2 circula com uma exposição 2,4 a 6,5 vezes superior ao composto principal e apresenta uma potência de ligação covalente a nível nanomolar semelhante na BTK ao tolebrutinib.

Eliminação

Após doses únicas de até 300 mg e doses repetidas de até 240 mg, as semividas terminais para o tolebrutinib e M2 foram semelhantes (4,4 a 7,8 horas) e não variaram de acordo com a dose após administração única e repetida uma vez por dia, sem acumulação mensurável após administração repetida.

Excreção

Após uma dose única de 60 mg de tolebrutinib radiomarcado em indivíduos saudáveis, mais de 90% da dose foi recuperada dentro de 216 horas, com a maioria (85%) da radioatividade dentro de 72 horas. 78% da dose foi recuperada nas fezes e 14% da dose foi recuperada na urina. O tolebrutinib inalterado representou 3,8% da dose radiomarcada excretada nas fezes e nenhuma na urina.

Características em grupos específicos de doentes

Sexo, peso corporal, raça e idosos

Com base em estatísticas descritivas das concentrações farmacocinéticas observadas em doentes o género, a idade (no intervalo de 18 a 76 anos), o peso corporal (no intervalo de 37 a 143 kg) e a raça não tiveram efeito significativo na farmacocinética do tolebrutinib.

Compromisso renal

Após uma dose oral única de 60 mg de tolebrutinib em condições pós-prandiais em participantes com compromisso renal grave (TFG inferior a 30 ml/min) que não necessitavam de diálise, a $C_{\text{máx}}$ e a AUC do tolebrutinib total e não ligado em participantes foram ligeiramente superiores ($\leq 1,6$ vezes) em comparação com participantes com função renal normal. O M2 $C_{\text{máx}}$ total e não ligado foi semelhante e a AUC foi ligeiramente superior ($\leq 1,2$ vezes). Existem dados muito limitados em doentes com

compromisso renal grave. O tolebrutinib não foi estudado em doentes que necessitem de diálise (ver secções 4.2).

Compromisso hepático

Após uma dose oral única de 60 mg de tolebrutinib em participantes alimentados com compromisso hepático ligeiro, a AUC total e livre do tolebrutinib e a AUC de M2 foram semelhantes (entre 0,87 vezes e 1,26 vezes). Não foram realizados estudos formais para examinar os efeitos de compromisso hepático moderado ou grave na farmacocinética do tolebrutinib. O tolebrutinib está contraindicado em doentes com compromisso hepático moderado ou grave e em doentes com ALT ou AST séricas basais superiores a 1,5 x LSN, fosfatase alcalina superior a 2 x LSN (exceto se explicada por uma doença hepática crónica estável) ou bilirrubina total superior a 1,5 x LSN (exceto se devida a síndrome de Gilbert ou doença não relacionada com o fígado) (ver secções 4.2, 4.3 e 4.4).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade de dose repetida

Em ratos, foi observada toxicidade limitante da dose no estudo de toxicidade oral de 6 meses, consistindo em efeitos adversos no sistema imunitário, (diminuição da resposta antigénica e aumento da suscetibilidade a parasitas retais), hemorragia em vários tecidos e órgãos (incluindo hemorragia intraocular); e lesões cutâneas. Achados microscópicos no pâncreas (fibrose, inflamação crónica e hemorragias) correlacionou-se com a toxicidade pancreática específica da espécie dos inibidores de BTK em ratos. Em geral, a toxicidade foi observada na dose mais baixa administrada correspondendo a 23 e 29 vezes a AUC em estado de equilíbrio humano na dose máxima recomendada em humanos (DMRH) em ratos machos e fêmeas.

Num estudo de toxicidade dedicado de 6 meses com administração oral do metabolito M2 a ratos, foram observadas toxicidades semelhantes às do tolebrutinib na dose mais baixa administrada, correspondendo a 6 e 12 vezes a AUC em estado estacionário de M2 na DMRH do tolebrutinib em ratos machos e fêmeas.

No estudo de carcinogenicidade do tolebrutinib de 2 anos em ratos, ocorreram hemorragias, lesões cutâneas, efeitos no sistema imunitário e achados pancreáticos na dose mais baixa administrada, correspondendo a 1,2 e 4,4 vezes a AUC em estado estacionário na DMRH, em ratos machos e fêmeas. Ocorreu aumento da mortalidade em ratos machos a exposições 10 vezes a AUC em estado estacionário na DMRH, nomeadamente como resultado de eutanásia prematura devido a hemorragias intraoculares graves. Em conjunto, estes achados indicam que o tratamento prolongado com tolebrutinib parece reduzir a margem de exposição para toxicidades para a área clinicamente relevante de preocupação.

No estudo de toxicidade de 9 meses do tolebrutinib em cães, foi observada uma tendência hemorrágica aumentada não adversa em múltiplos órgãos a partir de 15 vezes a AUC em estado estacionário na DMRH.

Potencial genotóxico e carcinogénico

Não foi observado potencial genotóxico ou carcinogénico para o tolebrutinib ou o metabolito M2 com base em estudos convencionais in vitro e in vivo.

Toxicidade reprodutiva

Não foram observados efeitos do tolebrutinib no desenvolvimento reprodutivo, embrio-fetal e pré-/pós-natal em ratos e coelhos a exposições suficientemente superiores à exposição humana (> 100 vezes a AUC em estado estacionário na DMRH).

No entanto, foi observada ossificação incompleta do hioide dependente da dose com exposição clinicamente relevante do metabolito M2 no estudo de desenvolvimento embrio-fetal do tolebrutinib em coelhos (<1,3 vezes a AUC no estado estacionário de M2 na DMRH de tolebrutinib). A relevância para humanos é desconhecida.

Não foram observados efeitos biologicamente significativos do metabolito M2 após administração oral direta em estudos de fertilidade ou desenvolvimento pré- e pós-natal em ratos em exposições clinicamente relevantes.

6. DETALHES FARMACÊUTICOS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Lactose mono-hidratada
Celulose microcristalina
Hipromelose
Crospovidona Tipo A
Estearato de magnésio

Revestimento do comprimido

Hipromelose
Dióxido de titânio
Óxido de ferro amarelo (E172)
Óxido de ferro vermelho (E172)
Macrogol - polietilenoglicol (400)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30 °C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Poliamida/alumínio/poli(cloreto de vinilo) – blisters de alumínio inseridos em carteiras-blisters (7 ou 28 comprimidos revestidos por película) e embalados em embalagens contendo 7, 28 e 98 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250, Gentilly
França

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO

Data da primeira autorização:

10. DATA DE REVISÃO DO TEXTO

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsáveis pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver Anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da autorização de introdução no mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO;

- **Plano de gestão de risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento de Cenrifki em cada Estado-Membro, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deve acordar com a Autoridade Nacional Competente o conteúdo e formato do programa educacional, incluindo meios de comunicação, modalidades de distribuição e quaisquer outros aspetos do programa.

O programa educacional destina-se a minimizar o risco de lesão hepática induzida por medicamentos (DILI).

O Titular da AIM deve assegurar que, em cada Estado-Membro onde Cenrifki é comercializado, todos os profissionais de saúde e doentes que se espera que prescrevam, dispensem ou utilizem Cenrifki têm acesso/são-lhes fornecidos o seguinte pacote educativo:

- Materiais educacionais para profissionais de saúde (PS)
- Materiais educacionais para os doentes

1. Materiais educacionais para PS:

- Resumo das Características do Medicamento (RCM).
- Guia do prescritor.

1.1. Guia do prescritor:

O **Guia do Prescritor** inclui os seguintes elementos-chave:

- Lista de Contraindicações
- Informação relevante sobre o risco de DILI, a sua monitorização e gestão:
 - Contexto:
 - o A DILI clinicamente significativa foi relatada em ensaios clínicos de Fase 3 de tolebrutinib, incluindo um doente que desenvolveu insuficiência hepática resultando em transplante e, subsequentemente, morreu devido a uma complicação pós-transplante.
 - o Incidência de casos aumentados de alanina transaminase sérica (ALT) em ensaios clínicos, de forma consistente com a informação do RCM.
 - o Todos os casos de aumentos de ALT > 20 x o limite superior do normal (LSN) ou aumentos de ALT > 3 x LSN com aumentos de bilirrubina simultâneos > 2 x LSN ocorreram nas 12 semanas após o início do tratamento com tolebrutinib.
 - o Justificação para a monitorização semanal durante as primeiras 12 semanas.
 - Início do tratamento:
 - o Obter os níveis séricos de transaminase e bilirrubina total antes do início e, em seguida, semanalmente nas primeiras 12 semanas, mensalmente nos meses 4 a 12 e, em seguida, a cada 6 meses entre os meses 12 e 24, da terapêutica com tolebrutinib:
 - ~ Considerar monitorização adicional quando tolebrutinib é administrado com outros medicamentos potencialmente hepatotóxicos.
 - Durante o tratamento:
 - o Siga as ações recomendadas (incluindo alterações terapêuticas) para o controlo de transaminases elevadas e sintomas sugestivos de disfunção hepática.
 - o Evitar o uso de suplementos à base de plantas ou suplementos dietéticos com potencial hepatotóxico.
- Informação importante para comunicar ao doente:
 - Fornecer o Guia do Doente ao doente e informar o doente de que um Cartão do Doente está incluído na embalagem e que o doente deve transportar este cartão sempre consigo durante o tratamento.
 - Educar o doente sobre a importância de realizar os testes de transaminase sérica e bilirrubina total antes do início, e depois semanalmente nas primeiras 12 semanas, mensalmente nos meses 4 a 12 e, em seguida, a cada 6 meses entre os meses 12 e 24 da terapêutica com tolebrutinib.
 - Educar o doente sobre os sinais e sintomas de DILI.

- Educar o doente sobre a importância de alertar o prescriptor em caso de aumento das enzimas hepáticas.
- Educar o doente sobre a importância de alertar o prescriptor em caso de sinais de DILI.
- Educar o doente para informar imediatamente o prescriptor em caso de análise da função hepática em falta.
- Educar o doente para evitar o uso de suplementos à base de plantas ou suplementos dietéticos com potencial hepatotoxicidade durante o tratamento

2. Materiais educacionais para o doente

- Folheto informativo
- Guia do doente
- Cartão do doente

2.1. Guia do doente:

O Guia do Doente inclui os seguintes elementos-chave:

- Recomenda-se a leitura do folheto informativo e do Guia do Doente antes de iniciar o tratamento.
- Uma descrição do risco de DILI.
- Uma descrição dos sinais e sintomas da DILI.
- Uma descrição do melhor curso de ação se os sinais e sintomas de DILI se apresentarem.
- Importância e necessidade de realizar os testes de transaminase sérica e de bilirrubina total antes do início, depois semanalmente nas primeiras 12 semanas, mensalmente nos meses 4 a 12, depois a cada 6 meses entre os meses 12 e 24 da terapêutica com tolebrutinib.
- Informe imediatamente o prescriptor em caso de análise da função hepática em falta.

2.2. Cartão do doente

O Cartão do Doente (incluído em cada embalagem, juntamente com o folheto informativo) está alinhado com a rotulagem do medicamento e inclui os seguintes elementos-chave:

- Relembrar o doente de que o tolebrutinib pode causar problemas hepáticos graves e requer adesão rigorosa à monitorização regular da função hepática.
- Os sintomas podem incluir cansaço, náuseas, vômitos, dor no abdómen, febre, erupção cutânea ou comichão na pele, perda de apetite ou interesse na comida, urina escura, ou amarelecimento da pele ou olhos.
- Procurar atenção ou aconselhamento médico imediatamente se ocorrerem sintomas de problemas hepáticos.
- Incluir os contactos do médico prescriptor.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Cenrifki 60 mg comprimidos revestidos por película
tolebrutinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 60 mg de tolebrutinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém lactose.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos revestidos por película

7 comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película
98 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30 °C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
França

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/25/2011/001 (7 comprimidos revestidos por película)
EU/1/25/2011/002 (28 comprimidos revestidos por película)
EU/1/25/2011/003 (98 comprimidos revestidos por película)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Cenrifki 60 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO INTERMÉDIO

CARTEIRA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cenrifki 60 mg comprimidos revestidos por película
tolebrutinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 60 mg de tolebrutinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Também contém: lactose.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos revestidos por película

7 comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

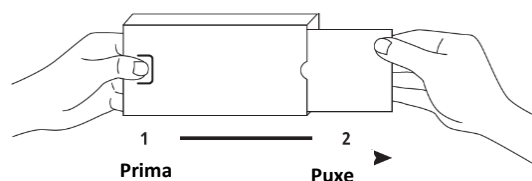
Via oral

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Instruções de abertura:

Prima 1 para baixo e, ao mesmo tempo, puxe 2.

Prima e mantenha premido aqui
Retire o cartão blister



6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30 °C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
França

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/25/2011/001 (7 comprimidos revestidos por película)
EU/1/25/2011/002 (28 comprimidos revestidos por película)
EU/1/25/2011/003 (98 comprimidos revestidos por película)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Cenrifki 60 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

DETALHES MÍNIMOS A APARECER NO BLISTER

CARTÃO BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Cenrifki 60 mg comprimidos revestidos por película
tolebrutinib

Via oral

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sanofi Winthrop Industrie

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Dias de calendário

Segunda

Terça

Quarta

Quinta

Sexta

Sábado

Domingo

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

FOLHA DE ALUMÍNIO BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cenrifki 60 mg comprimidos revestidos por película
tolebrutinib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sanofi Winthrop Industrie

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Cartão do Doente

Frente do cartão

Cartão do Doente - Cenrifki (tolebrutinib)

Este cartão contém informação importante sobre tolebrutinib. **Transportar sempre consigo durante o tratamento.**

Leia cuidadosamente o folheto informativo e o guia do doente antes de utilizar.

Este medicamento pode causar problemas hepáticos graves. O seu médico precisa de verificar que o seu fígado está a funcionar bem, pelo que as seguintes análises ao sangue devem ser realizadas:

- **Antes do início do tratamento**
- **Uma vez a cada 7 dias** durante as primeiras 12 semanas,
- **Mensalmente** nos meses 4 a 12,
- **De 6 em 6 meses** entre os meses 12 e 24.

Consulte o folheto informativo para obter informações de segurança adicionais.

Verso do cartão

Sinais e sintomas de problemas hepáticos:

Informe imediatamente o seu médico se tiver sintomas como cansaço, náuseas, vómitos, dor no abdómen, febre, erupção na pele ou comichão na pele, perda de apetite ou interesse na comida, urina escura, ou amarelecimento da pele ou olhos.

Outros medicamentos incluindo suplementos:

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se está a tomar, tomou recentemente ou pode vir a tomar outros medicamentos, especialmente aqueles que podem afetar o seu fígado, incluindo suplementos à base de plantas e suplementos alimentares. Se não tem a certeza, fale com o seu médico.

**Nome do médico prescriptor:

Número de telefone do médico prescriptor:

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Cenrifki 60 mg comprimidos revestidos por película tolebrutinib

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que possa ter. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, fale com o seu médico ou farmacêutico. Isto inclui quaisquer feitos indesejáveis que não se encontram neste folheto Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Cenrifki e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Cenrifki
3. Como tomar Cenrifki
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Cenrifki
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Cenrifki e para que é utilizado

Cenrifki contém a substância ativa tolebrutinib. É um inibidor da proteína quinase que é um agente imunomodulador que ajusta o sistema imunitário.

Cenrifki é utilizado para tratar adultos com esclerose múltipla secundária progressiva (EMSP) que não apresentaram surtos nos últimos 2 anos.

A esclerose múltipla (EM) afeta o sistema nervoso central, especialmente os nervos do cérebro e da medula espinhal. Na EM o sistema imunitário (o sistema de defesa do corpo) funciona incorretamente e ataca uma camada protetora (chamada bainha de mielina) em torno das células nervosas e causa inflamação. A decomposição da bainha de mielina impede que os nervos funcionem adequadamente. A esclerose múltipla secundária progressiva (EMSP) é descrita como uma fase da doença que se segue a um período inicial de EM surto-remissão (EMSR) e é caracterizada por um agravamento gradual e constante da função neurológica e aumento da incapacidade.

Embora a forma como a substância ativa de Cenrifki, tolebrutinib, funciona não seja claramente compreendida, pensa-se que tem como alvo células imunitárias específicas no sistema nervoso central, conhecidas como células B e microglia. Espera-se que isto reduza a ativação do sistema imunitário e previna a inflamação causada pela EM, o que atrasa a progressão da doença.

2. O que precisa de saber antes de tomar Cenrifki

Não tome Cenrifki:

- se é alérgico/a ao tolebrutinib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tiver problemas hepáticos moderados a graves.
- se tem um sistema imunitário gravemente enfraquecido (por exemplo, se tiver adquirido síndrome da imunodeficiência (SIDA), doença da medula óssea ou infeções graves que não estão sob controlo).

Se não tiver a certeza, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Cenrifki:

- se sofre de doença hepática
- se está a tomar ou planeia tomar outros medicamentos que possam afetar o seu fígado, especialmente durante as primeiras 12 semanas de tratamento com Cenrifki. O seu médico pode necessitar de considerar opções alternativas para esses medicamentos.
- se está a usar ou planeia usar suplementos à base de plantas ou suplementos alimentares. Alguns destes podem potencialmente afetar o seu fígado e deve evitar usá-los enquanto toma Cenrifki.
- se tem uma infeção, ou se não consegue combater infeções (ver secção 2 “Infeções”).
- se vai fazer uma vacinação (ver secção 2 “Vacinação”).
- se tem uma perturbação hemorrágica, foi submetido recentemente a cirurgia ou tem uma agendada, ou está a tomar medicamentos que podem aumentar o seu risco de hemorragia (ver secção 2 'Outros medicamentos e Cenrifki').
- se tem um historial de batimento cardíaco irregular, particularmente fibrilhação auricular.
- se tem ou teve pensamentos de se magoar ou matar. Você (ou o seu cuidador) deve contactar imediatamente o seu médico se ocorrerem tais pensamentos.
- se está a tomar medicamentos que podem afetar os níveis de Cenrifki no seu sangue (ver secção 2 'Outros medicamentos e Cenrifki')

Este medicamento pode fazer com que o seu fígado não funcione adequadamente, particularmente nas primeiras 12 semanas. Informe imediatamente o seu médico se tiver sinais que possam indicar potenciais problemas hepáticos, tais como:

- cansaço
- náuseas
- vómitos
- dor no abdómen (barriga)
- febre
- erupção na pele ou comichão na pele
- perda de apetite ou perda de interesse nos alimentos
- urina escura
- pele ou olhos amarelados (icterícia)

Para ajudar a reduzir o risco de problemas hepáticos, o seu prestador de cuidados de saúde fará uma análise ao sangue para verificar o seu fígado:

- antes de começar a tomar este medicamento,
- depois de começar a tomar este medicamento,
 - uma vez a cada 7 dias durante as primeiras 12 semanas,
 - depois uma vez por mês dos meses 4 a 12,
 - depois uma vez a cada 6 meses dos meses 12 até ao 24,
 - posteriormente, o seu profissional de saúde aconselhá-lo-á sobre quando agendar futuras análises ao sangue e com que frequência devem ser realizadas.

Se teve de parar de tomar Cenrifki devido a resultados anormais das análises hepáticas, ou se houve uma interrupção no seu tratamento de um ano ou mais, deve iniciar o calendário de análises ao sangue descrito acima desde o início quando reiniciar o tratamento com Cenrifki.

Se falhar uma análise ao sangue agendada, informe imediatamente o seu médico e reagende a análise ao sangue para ser concluída assim que possível.

Infeções

- Fale com o seu médico antes de tomar Cenrifki se tem uma infeção ou não consegue combater infeções. Cenrifki pode torná-lo mais suscetível a infeções. Se tem uma infeção ativa, não deve começar a tomar Cenrifki até que a infeção tenha desaparecido.
- Informe imediatamente o seu médico se desenvolver quaisquer sinais ou sintomas de infeção, tais como tosse, febre, nariz entupido ou com corrimento, dor de garganta ou dor de cabeça, durante o tratamento com Cenrifki. O seu médico irá avaliá-lo e pode necessitar de interromper temporariamente o seu tratamento se desenvolver uma infeção grave.
- Medicamentos que podem enfraquecer o seu sistema imunitário (tais como imunossupressores), podem aumentar o seu risco de contrair infeções quando utilizados em conjunto com Cenrifki (ver secção 2 'Outros medicamentos e Cenrifki'). O seu médico aconselhá-lo-á sobre o curso de ação mais apropriado caso necessite de tomar esses medicamentos durante o tratamento com Cenrifki.

Vacinações

- Informe o seu médico se recebeu recentemente alguma vacina ou se vai receber uma num futuro próximo.
- Deve evitar vacinações com vacinas vivas ou vivas atenuadas durante o tratamento com Cenrifki, pois pode torná-lo mais suscetível a infeções (ver secção 2 'Outros medicamentos e Cenrifki').
- Se necessitar de uma vacina viva ou viva atenuada, esta deve ser administrada pelo menos 2 meses antes de iniciar o tratamento com Cenrifki.
- Cenrifki pode afetar a eficácia das vacinas não vivas. O seu médico pode aconselhá-lo a completar todas as vacinações não vivas recomendadas antes de iniciar o tratamento com Cenrifki.

Guia do doente

O seu médico dar-lhe-á um guia do doente que contém informações de segurança importantes que precisa de estar ciente quando receber tratamento com Cenrifki. É importante que leia este guia.

Cartão do doente

Esta embalagem inclui um cartão do doente. Leia o cartão cuidadosamente, mantenha-o sempre consigo durante o tratamento e mostre-o a qualquer profissional de saúde envolvido nos seus cuidados.

Crianças e adolescentes

Não administrar este medicamento a crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade porque a segurança e eficácia de Cenrifki não foram estabelecidas.

Outros medicamentos e Cenrifki

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto inclui medicamentos com receita médica, medicamentos obtidos sem receita médica, medicamentos à base de plantas e suplementos. Cenrifki pode afetar a forma como alguns outros medicamentos atuam e também alguns outros medicamentos podem afetar a forma como este medicamento atua. Medicamentos, suplementos à base de plantas ou suplementos alimentares que possam ser prejudiciais para o fígado, podem aumentar a probabilidade de lesão hepática quando tomados com Cenrifki (ver secção 2 'Advertências e precauções').

Em particular, antes de tomar este medicamento, informe o seu médico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente algum dos seguintes medicamentos.

Medicamentos que podem aumentar os níveis de Cenrifki no seu sangue, o que pode aumentar o seu risco de efeitos indesejáveis. Os exemplos incluem:

- Gemfibrozil – um medicamento utilizado para baixar o colesterol
- Deferasirox – um medicamento utilizado para tratar a sobrecarga de ferro
- Letermovir – um medicamento utilizado para prevenir infecções virais após transplante de medula óssea
- Selpercatinib – um medicamento utilizado para tratar determinados tipos de cancro

Medicamentos que podem diminuir os níveis de Cenrifki no seu sangue, o que pode tornar Cenrifki menos eficaz. Os exemplos incluem:

- Hipericão – um produto à base de plantas utilizado para tratar a depressão
- Rifampicina, Nafcilina – antibióticos utilizados para tratar infecções bacterianas
- Carbamazepina, fenitoína – medicamentos utilizados para tratar a epilepsia e a dor nervosa
- Efavirenz, Etravirina – medicamentos utilizados para tratar a infeção por VIH
- Bosentan – um medicamento utilizado para tratar a tensão arterial elevada nos pulmões

Medicamentos que podem tornar o seu sangue mais fluido, o que pode aumentar o seu risco de hemorragia. Os exemplos incluem:

- Varfarina, Heparina, Apixabano, Rivaroxabano, Edoxabano – medicamentos que previnem coágulos sanguíneos (anticoagulantes)
- Clopidogrel, Ticagrelor, Prasugrel – medicamentos que impedem a agregação das plaquetas sanguíneas (agentes antiplaquetários)

Medicamentos que podem aumentar o seu risco de infeções. Os exemplos incluem:

- Medicamentos que podem enfraquecer o seu sistema imunitário – imunossupressores como micofenolato de mofetil, ciclofosfamida ou azatioprina, bem como medicamentos utilizados para tratar a inflamação, tais como Medicamentos Antirreumáticos Modificadores da Doença (DMARD) ou corticosteroides de longa duração (ver secção 2 'Infeções').
- Vacinas vivas ou vivas atenuadas – tais como vacinas contra a varicela, poliomielite oral ou vacina nasal contra a gripe (ver secção 2 'Vacinações').

Medicamentos cujos níveis no seu sangue podem ser aumentados quando tomados com Cenrifki, o que pode aumentar o seu risco de efeitos indesejáveis. Deve ter-se precaução quando estes medicamentos são tomados com Cenrifki. Os exemplos incluem:

- Ciclosporina e tacrolimus – medicamentos utilizados para reduzir as reações imunitárias e prevenir a rejeição de órgãos
- Digoxina – um medicamento utilizado para tratar o ritmo cardíaco anormal ou perturbações

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Existe informação limitada sobre a utilização de Cenrifki durante a gravidez em humanos. Não pode ser completamente excluído um risco para o seu bebé por nascer. Por conseguinte, Cenrifki não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar e que não estejam a usar contraceção.

Desconhece-se se Cenrifki passa para o leite materno. Não pode ser excluído um risco para bebés lactentes. Se está a amamentar ou planeia amamentar, fale com o seu médico antes de utilizar este medicamento. Você e o seu médico devem decidir se deve amamentar enquanto estiver a tomar este medicamento, considerando os benefícios da amamentação para o seu bebé e os benefícios deste tratamento para si.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não se espera que Cenrifki afete a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

Cenrifki contém lactose

Cenrifki contém lactose (um tipo de açúcar). Se foi informado pelo seu médico de que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

3. Como tomar Cenrifki

O tratamento com Cenrifki será supervisionado por um médico com experiência no tratamento da esclerose múltipla.

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Cenrifki está disponível sob a forma de comprimido que é tomado por via oral. A dose recomendada é de 60 mg por via oral uma vez por dia com uma refeição, de preferência à mesma hora todos os dias. O seu médico irá monitorizar a sua função hepática antes e durante o tratamento com Cenrifki. Dependendo dos resultados destas análises da função hepática, o seu tratamento pode ser temporariamente interrompido ou descontinuado permanentemente.

Se tomar mais Cenrifki do que deveria

Se tomou demasiado Cenrifki, fale com um médico ou farmacêutico.

Caso se tenha esquecido de tomar Cenrifki

Tome a dose assim que possível no mesmo dia. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose esquecida.

Se parar de tomar Cenrifki

Não pare de tomar Cenrifki nem altere a sua dose sem falar primeiro com o seu médico. Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis graves:

Cenrifki pode fazer com que o seu fígado não funcione adequadamente (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas).

Informe o seu médico se tiver sintomas como cansaço, náuseas, vômitos, dor no abdómen, febre, erupção na pele ou comichão na pele, perda de apetite ou interesse por alimentos, urina escura ou pele e olhos amarelados (icterícia).

Cenrifki pode aumentar a sua probabilidade de desenvolver infeções (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas).

Este medicamento pode causar infeção do peito (bronquite) ou dos pulmões (pneumonia). Informe o seu médico se tiver ou desenvolver sintomas de infeção como tosse, febre, nariz entupido ou com corrimento, dor de garganta e dor de cabeça.

Outros efeitos indesejáveis:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- COVID-19

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Gripe
- Uma pequena mancha vermelha ou roxa causada por hemorragia na pele (petéquias)
- Aumento da probabilidade de nódos negros
- Dor de barriga (abdominal)
- Hemorragia menstrual intensa
- Nódos negros (contusões)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, fale com o seu médico ou farmacêutico. Isto inclui possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Cenrifki

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, no cartão-blistar e no blister após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 30 °C.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Cenrifki

A substância activa é o tolebrutinib. Cada comprimido revestido por película contém 60 mg de tolebrutinib.

Os outros componentes são lactose mono-hidratada, celulose microcristalina, hipromelose, crospovidona (Tipo A), estearato de magnésio, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo (E172), óxido de ferro vermelho (E172), macrogol - polietilenoglicol (400) (ver secção 2 “Cenrifki contém lactose”).

Qual o aspeto de Cenrifki e conteúdo da embalagem

Comprimido revestido por película de 60 mg: laranja, de formato gota, comprimido revestido por película de 12,7 mm de comprimento, gravado com “60” numa face.

O seu medicamento é fornecido nos seguintes tamanhos de embalagem:

Embalagens de 7 comprimidos revestidos por película em 1 blister de alumínio-alumínio, contidos numa carteira de cartão.

Embalagens de 28 comprimidos revestidos por película em 2 blisters de alumínio-alumínio (cada um com 14 comprimidos) contidos numa carteira de cartão.

Embalagens de 98 comprimidos revestidos por película em 7 blisters de alumínio-alumínio (cada um com 14 comprimidos) contidos numa carteira-blistar de cartão.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250, Gentilly
França

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis – AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

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

França

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

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em .

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>