

**ANEXA I**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Cenrifki 60 mg comprimate filmate

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare comprimat filmat conține tolebrutinib 60 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 140 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimat filmat

Comprimate de culoare portocalie, în formă de picătură, cu lungimea de 12,7 mm, marcate cu „60” pe una dintre fețe.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Cenrifki este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu scleroză multiplă secundar progresivă (SMSP), fără recăderi în ultimii 2 ani (vezi pct. 5.1).

### **4.2 Doze și mod de administrare**

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de către un medic cu experiență în abordarea terapeutică a sclerozei multiple.

Doze

Doza recomandată este de 60 mg o dată pe zi, administrată oral, în timpul mesei. Monitorizarea funcției hepatice trebuie efectuată înainte și în timpul tratamentului (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Modificări ale dozei în cazul creșterii valorilor aminotransferazei

Tabelul 1 sumarizează recomandările privind ajustarea dozei și monitorizarea la pacienții la care apar valori crescute ale transaminazelor în timpul tratamentului (vezi pct. 4.4).

**Tabelul 1: Modificări ale tratamentului și monitorizarea pentru valori crescute ale transaminazelor**

Modificări ale valorilor de laborator	Modificări ale tratamentului
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ALT<sup>†</sup> sau AST<sup>†</sup> &gt; 3x și ≤ 5x LSVN<sup>†</sup> însoțite de simptome clinice<sup>‡</sup> SAU de creșterea concomitentă a bilirubinei totale &gt; 2x LSVN</li> <li>• ALT sau AST &gt; 5x LSVN</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se întrerupe tratamentul.</li> <li>• Se repetă analizele de laborator la interval de 2-3 zile, până când se observă scăderea progresivă a valorilor ALT sau AST și se monitorizează săptămânal până când valorile ALT sau AST sunt mai mici de 1,5 x LSVN.</li> <li>• Se desfășoară investigații pentru a determina cauzele probabile.</li> </ul>
	<p>Dacă se identifică o altă cauză decât leziunea hepatică indusă de medicament (DILI - Drug-Induced Liver Injury), se poate lua în considerare reinițierea tratamentului atunci când valorile ALT sau AST scad sub 1,5 x LSVN. După reluarea tratamentului, dacă ALT sau AST depășesc 3 x LSVN, se oprește definitiv tratamentul.</p>
	<p>Dacă nu este identificată o cauză alternativă a DILI:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se oprește definitiv tratamentul dacă oricare dintre următoarele a apărut ca eveniment inițial: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ALT sau AST mai mari de 8 x LSVN</li> <li>○ ALT sau AST mai mari de 5 x LSVN timp de mai mult de 2 săptămâni</li> <li>○ ALT sau AST mai mari de 3 x LSVN și bilirubina totală mai mare de 2 x LSVN</li> </ul> </li> <li>• Dacă criteriile de mai sus nu sunt îndeplinite, se continuă tratamentul conform indicațiilor clinice.</li> </ul>

<sup>†</sup> ALT = alanina aminotransferază; AST = aspartat aminotransferază; LSVN = limita superioară a valorilor normale

<sup>‡</sup> Fatigabilitate, greață, vărsături, durere abdominală sau sensibilitate, febră, erupție cutanată tranzitorie, anorexie, icter și/sau eozinofilie

#### Doză omisă

Dacă este omisă administrarea unei doze la ora preconizată, pacientul trebuie să ia doza cât mai curând posibil, în aceeași zi. A nu se dubla doza în ziua următoare pentru a compensa doza omisă.

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Vârstnici*

Pe baza statisticilor descriptive privind concentrațiile farmacocinetice observate, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta de 65 ani și peste (vezi pct. 5.2).

##### *Insuficiență hepatică*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Clasa A Child-Pugh), deși este necesară prudență la inițierea tratamentului la acești pacienți. Tolebrutinib este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Clasa B Child-Pugh) până la severă (Clasa C Child-Pugh) și la pacienții cu valori inițiale ale ALT sau AST mai mari de 1,5 x LSVN, fosfatază alcalină mai mare de 2 x LSVN (cu excepția cazului în care este explicată ca fiind indusă de o afecțiune hepatică cronică stabilă) sau bilirubină totală mai mare de 1,5 x LSVN (cu excepția cazului în care este cauzată de sindromul Gilbert sau de o afecțiune non-hepatică) (vezi pct. 4.3, 4.4. și 5.2).

##### *Insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Există date foarte limitate la pacienții cu insuficiență renală severă, prin urmare, pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <30 ml/min) trebuie tratați cu tolebrutinib numai dacă beneficiul depășește riscul, iar pacienții trebuie monitorizați atent pentru semne de toxicitate. Nu există date privind pacienții care efectuează dializă (vezi pct. 5.2).

### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea Cenrifki la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu există date disponibile.

### Mod de administrare

Acest medicament este pentru administrare orală. Cenrifki trebuie administrat în timpul mesei, preferabil la aceeași oră în fiecare zi. Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu apă (vezi pct. 5.2).

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Pacienți cu insuficiență hepatică moderată până la severă. Pacienți cu valori inițiale ale ALT sau AST mai mari de 1,5 x LSVN, fosfatază alcalină mai mare de 2 x LSVN (cu excepția cazului în care se explică ca fiind indusă de o afecțiune hepatică cronică stabilă) sau bilirubină totală mai mare de 1,5 x LSVN (cu excepția cazului în care este cauzată de sindromul Gilbert sau de o afecțiune non-hepatică) (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.2).

Pacienți cu imunodeficiență severă (de exemplu sindromul imunodeficienței umane dobândite (SIDA), boală medulară sau infecții active necontrolate, severe (vezi pct. 4.4 și 4.8).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Leziune hepatică indusă de medicament (DILI)

În studiile clinice, au fost raportate cazuri de DILI semnificative din punct de vedere clinic, inclusiv insuficiență hepatică acută care a dus la transplant și/sau deces, la pacienții tratați cu inhibitori ai tirozin kinazei Bruton, inclusiv tolebrutinib (vezi pct. 4.8). Pacienții cu afecțiuni hepatice preexistente și pacienții care iau alte medicamente, suplimente pe bază de plante sau suplimente alimentare cu efect hepatotoxic pot prezenta un risc crescut de a dezvolta DILI atunci când utilizează tolebrutinib. Utilizarea concomitentă a tolebrutinibului cu alte medicamente hepatotoxice, în special în primele 12 săptămâni de administrare, trebuie efectuată cu precauție și, dacă este posibil, trebuie luate în considerare opțiuni alternative pentru aceste medicamente. Utilizarea suplimentelor pe bază de plante sau alimentare cu potențial hepatotoxic trebuie evitată în timpul tratamentului cu tolebrutinib. Tolebrutinibul este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă (vezi pct. 4.3).

#### **Trebuie luate măsuri de siguranță pentru a reduce riscul de afectare hepatică severă.**

Nu se inițiază administrarea tolebrutinib la pacienții cu boală hepatică acută sau cronică preexistentă sau la cei cu valori inițiale ale ALT sau AST mai mari de 1,5 x LSVN, fosfatază alcalină mai mare de 2 x LSVN (cu excepția cazului în care se explică ca fiind indusă de o afecțiune hepatică cronică stabilă) sau bilirubină totală mai mare de 1,5 x LSVN (cu excepția cazului în care este cauzată de sindromul Gilbert sau de o afecțiune non-hepatică).

Pentru a reduce riscul de DILI semnificativă sau ireversibilă, se vor efectua analize de sânge pentru ALT, AST, fosfataza alcalină și bilirubină înainte de inițierea tratamentului, apoi săptămânal în primele 12 săptămâni și lunar în lunile 4 până la 12 după inițierea tratamentului. Între lunile 12 și 24, se efectuează monitorizarea la interval de 6 luni. Ulterior, poate fi efectuată monitorizarea periodică, după cum este necesar. Monitorizarea săptămânală trebuie reluată după întreruperea tratamentului din cauza valorilor crescute ale transaminazelor sau din cauza unei pauze de tratament de 1 an sau mai mult. Se monitorizează transaminaza serică și bilirubina în timpul tratamentului, în special la pacienții care dezvoltă simptome sugestive de disfuncție hepatică, cum sunt oboseală, greață, vărsături, durere sau sensibilitate în cadranul superior drept, febră, erupție cutanată tranzitorie, anorexie sau icter și/sau eozinofilie. Se va avea în vedere monitorizarea

suplimentară atunci când Cenrifki se administrează concomitent cu alte medicamente cu potențial hepatotoxic. Dacă se suspectează că DILI este indusă de tolebrutinib, se întrerupe tratamentul. Dacă este puțin probabilă afectarea hepatică indusă de tolebrutinib, deoarece a fost identificată o altă cauză probabilă, reluarea tratamentului poate fi luată în considerare atunci când valorile ALT sau AST scad sub 1,5 x LSVN. Dacă nu sunt identificate cauze alternative ale DILI se întrerupe temporar sau se oprește definitiv tratamentul (vezi pct. 4.2).

Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să se familiarizeze cu materialele educaționale pregătite pentru abordarea terapeutică a riscului de DILI, inclusiv monitorizarea funcției hepatice. Medicii prescriptori trebuie să furnizeze ghidul pentru pacient fiecărui pacient/persoane care are grijă de pacient și să-l instruiască cu privire la importanța respectării monitorizării de laborator programate, a semnelor și simptomelor de DILI și ce trebuie făcut în cazul în care prezintă semne de DILI. Medicii prescriptori trebuie, de asemenea, să informeze pacienții că în ambalaj este inclus un card al pacientului și că aceștia trebuie să aibă acest card asupra lor în orice moment pe durata tratamentului, pentru a-l putea arăta oricărui alt profesionist din domeniul sănătății implicat în îngrijirea lor.

### Infecții

Tolebrutinib poate determina o sensibilitate mai mare a pacienților la infecții. Pacienții cu infecții acute sau cronice active, inclusiv infecții oportuniste, nu trebuie să înceapă tratamentul până la remiterea infecției (infecțiilor). Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de infecție, evaluați cu promptitudine și tratați corespunzător. Dacă un pacient dezvoltă orice infecție gravă, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu tolebrutinib, iar beneficiile și riscurile trebuie reevaluate înainte de reinițierea tratamentului. Tolebrutinib este contraindicat la pacienții cu imunodeficiență severă, boală medulară sau infecții active severe, necontrolate (vezi pct. 4.3).

### Utilizarea concomitentă cu imunosupresoare

Siguranța utilizării concomitente a imunosupresoarelor cu tolebrutinib nu a fost studiată. Cu toate acestea, s-au observat rate mai mari ale infecțiilor atunci când tolebrutinib a fost utilizat concomitent cu imunosupresoare, inclusiv corticosteroizi. Este necesară prudență atunci când se utilizează alte medicamente imunosupresoare concomitent cu tolebrutinib. Nu există date concludente privind asocierea dintre utilizarea concomitentă a steroizilor pentru tratamentul simptomatic al recăderilor și un risc crescut de infecții (vezi pct. 4.5).

### Imunizări

Siguranța imunizării cu vaccinuri vii atenuate sau cu vaccinuri vii după tratamentul cu tolebrutinib nu a fost studiată. Cu toate acestea, utilizarea vaccinurilor vii atenuate sau vii poate prezenta un risc de infecții și, prin urmare, trebuie evitată. Dacă este necesară vaccinarea cu vaccinuri vii atenuate sau vii, acestea trebuie administrate cu cel puțin 2 luni înainte de inițierea tratamentului cu tolebrutinib. Pe baza mecanismului său de acțiune asupra funcției limfocitelor B, tolebrutinib poate interfera cu răspunsul imun la vaccinurile inactivate. Atunci când este posibil, se vor efectua toate vaccinările cu vaccinuri inactivate adecvate vârstei, conform ghidurilor actuale de imunizare, înainte de inițierea tratamentului cu tolebrutinib (vezi pct. 4.5).

### Hemoragii

Evenimentele hemoragice au fost raportate la pacienții tratați cu tolebrutinib (vezi pct. 4.8). Cele mai frecvente evenimente hemoragice raportate au fost manifestări mucocutanate, inclusiv peteșii, contuzii, tendință crescută la echimoze și sângerări menstruale abundente. Majoritatea cazurilor au fost ușoare. Nu au fost asociate evenimente hemoragice cu trombocitopenie. Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de sângerare, inclusiv peteșii, echimoze și sângerări neobișnuite. Se recomandă prudență la pacienții cu tulburări hemoragice, disfuncție trombocitară cunoscută, număr de trombocite sub 150000/μl sau la pacienții tratați cu tolebrutinib concomitent cu anticoagulante, antiagregante plachetare sau alte medicamente care pot crește riscul de sângerare (vezi pct. 4.5). Dacă

administrarea concomitentă nu poate fi evitată, se crește frecvența monitorizării semnelor și simptomelor de sângerare. Atunci când se planifică intervenții chirurgicale, se evaluează beneficiile și riscurile opririi tratamentului cu tolebrutinib timp de 3 până la 7 zile, atât înainte, cât și după procedură, luând în considerare natura intervenției chirurgicale și riscul de sângerare. În funcție de severitatea sângerării, tratamentul cu tolebrutinib trebuie întrerupt temporar sau oprit definitiv, iar pacientului trebuie să i se administreze tratament simptomatic adecvat.

### Neoplazii

În cadrul studiilor clinice, nu s-a observat un risc crescut de malignitate la administrarea tolebrutinib. Cu toate acestea, la pacienții oncologici tratați cu inhibitori BTK au fost raportate cazuri de apariție a unui al doilea cancer primar, cele mai frecvente fiind cancerele cutanate de tip non-melanom.

### Fibrilație atrială/flutter atrial

Fibrilația atrială/flutterul atrial au fost raportate la pacienții tratați cu tolebrutinib. Pacienții cu antecedente de aritmii cardiace, în special fibrilație atrială/flutter atrial, și cei cu factori de risc pentru dezvoltarea fibrilației atriale (cum sunt insuficiența cardiacă sau hipertensiunea arterială) pot prezenta un risc crescut. Se monitorizează semnele și simptomele de fibrilație atrială/flutter, inclusiv palpitații, amețeli, dispnee sau disconfort toracic, și se abordează terapeutic după cum este necesar.

### Ideație suicidară și comportament suicidar

Nu a fost stabilită o asociere cauzală între tratamentul cu tolebrutinib și riscul crescut de ideație și comportament suicidar; cu toate acestea, au fost raportate cazuri de ideație și comportament suicidar la pacienții cărora li s-a administrat tolebrutinib. Pacienții și persoanele care îi îngrijesc trebuie sfătuiți să fie atenți la modificările neobișnuite ale dispoziției sau comportamentului sau la apariția de gânduri suicidare, a comportamentului suicidar sau gândurilor de autovătămare și să raporteze imediat astfel de simptome profesioniștilor din domeniul sănătății.

### Interacțiuni cu inhibitori moderați sau puternici ai CYP2C8

Este de așteptat ca utilizarea medicamentelor care inhibă activitatea CYP2C8 să determine creșterea concentrației de tolebrutinib și scăderea concentrațiilor metabolitului activ M2. Ca măsură de precauție, trebuie evitată utilizarea concomitentă a inhibitorilor moderați sau puternici ai CYP2C8 cu tolebrutinib (vezi pct. 4.5).

### Interacțiuni cu CYP3A inductori moderați sau puternici ai CYP3A/2C8

Trebuie evitată utilizarea concomitentă a tolebrutinib cu inductori moderați sau puternici ai CYP3A/2C8. Dacă un inductor moderat sau puternic al CYP3A/2C8 trebuie utilizat pe termen scurt (< 2 săptămâni), tratamentul cu tolebrutinib poate fi continuat. Efectele tolebrutinib pot fi diminuate în această perioadă (vezi pct. 4.5).

### Excipient cu efect cunoscut

#### Lactoză

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

#### 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Tolebrutinib este metabolizat în principal de CYP2C8 și într-o măsură mai mică de CYP3A4. Metabolitul activ M2 este format din tolebrutinib exclusiv prin intermediul CYP2C8 și este metabolizat în principal de CYP3A4/5 și, într-o mai mică măsură, de CYP2D6.

##### Inhibitori puternici sau moderați ai CYP2C8

Administrarea concomitentă a unui inhibitor puternic al CYP2C8 (gemfibrozil 600 mg de două ori pe zi) a crescut ASC și  $C_{max}$  ale tolebrutinib de 8,4 ori, respectiv de 5,4 ori, în timp ce ASC și  $C_{max}$  ale M2 au scăzut de 25 ori, respectiv de 50 ori, comparativ cu administrarea unică a tolebrutinib în condiții de administrare după masă. Relevanța clinică a acestei interacțiuni este incertă. Ca măsură de precauție, trebuie evitată utilizarea concomitentă de inhibitori puternici ai CYP2C8 (de exemplu gemfibrozil) sau inhibitori moderați ai CYP2C8 (de exemplu deferasirox, letermovir, selpercatinib) cu tolebrutinib (vezi pct. 4.4). În cazul unui pacient cu status cunoscut de metabolizator lent prin intermediul CYP2C8, se recomandă prudență, având în vedere potențialele modificări ale expunerii sistemice la tolebrutinib și la metabolitul său M2.

##### Inductori puternici sau moderați ai CYP3A/2C8

Administrarea concomitentă a unui inductor puternic al CYP3A/2C8 (rifampicină 600 mg o dată pe zi) a scăzut atât ASC, cât și  $C_{max}$  ale tolebrutinib de 6,2 ori, în timp ce ASC și  $C_{max}$  ale M2 au scăzut de 2,4 ori și de 1,9 ori la subiecții sănătoși. De asemenea, efavirenz, un inductor moderat al CYP3A/2C8, poate scădea expunerea la tolebrutinib și la metabolitul M2. Trebuie evitată administrarea concomitentă de tolebrutinib cu inductori puternici ai CYP3A/2C8 (de exemplu carbamazepină, fenitoină, rifampicină, sunătoare) sau inductori moderați ai CYP3A/2C8 (de exemplu bosentan, efavirenz, etravirină, nafcilină). Dacă trebuie utilizat un inductor moderat sau puternic al CYP3A/2C8 pe termen scurt (< 2 săptămâni), tratamentul cu tolebrutinib poate fi continuat (vezi pct. 4.4).

##### Imunosupresoare

Este necesară prudență atunci când se utilizează alte medicamente imunosupresoare (de exemplu administrare cronică de corticosteroizi, medicamente antireumatice modificatoare de boală [DMARD] non-biologice și biologice, micofenolat de mofetil, ciclofosfamidă, azatioprină) concomitent cu tolebrutinib (vezi pct. 4.4).

##### Imunizări

Siguranța imunizării cu vaccinuri vii atenuate sau cu vaccinuri vii (de exemplu varicela zoster, poliomielitice cu administrare orală, vaccinuri antigripale cu administrare nazală) după tratamentul cu tolebrutinib nu a fost studiată și trebuie evitată din cauza riscului potențial de infecții. Eficacitatea vaccinurilor inactivate poate fi redusă în timpul tratamentului cu tolebrutinib (vezi pct. 4.4).

##### Medicamente antiplachetare sau anticoagulante

Se recomandă prudență la utilizarea concomitentă a tolebrutinib cu anticoagulante (de exemplu warfarină, heparină, apixaban, rivaroxaban, edoxaban) sau antiagregante plachetare (de exemplu clopidogrel, ticagrelor, prasugrel) din cauza riscului de evenimente hemoragice. Dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, se crește frecvența monitorizării semnelor și simptomelor de sângerare (vezi pct. 4.4).

##### Substraturi ale transportorului

Tolebrutinib a demonstrat potențial de inhibare *in vitro* a transportorilor gp-P, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 și MATE1. Există un posibil risc de interacțiuni medicamentoase, prin urmare, este necesară prudență la administrarea concomitentă de tolebrutinib cu substraturi sensibile la

gp-P, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 sau MATE1 cu un indice terapeutic îngust (de exemplu, digoxină, ciclosporină, tacrolimus).

#### Inhibitori puternici ai CYP3A

Nu s-au observat diferențe semnificative din punct de vedere clinic în ceea ce privește farmacocinetica tolebrutinib în cazul administrării concomitente cu un inhibitor puternic al CYP3A (itraconazol 200 mg zilnic). Administrarea concomitentă de tolebrutinib 60 mg în condiții postprandiale cu itraconazol (200 mg/zi × 4 zile) a crescut atât ASC, cât și  $C_{max}$  ale tolebrutinib de 1,88 ori, iar ASC și  $C_{max}$  ale M2 de 1,78 ori. Nu este necesară ajustarea dozei de tolebrutinib în timpul administrării concomitente cu inhibitori puternici ai CYP3A.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Datele disponibile privind utilizarea tolebrutinib la femeile gravide sunt limitate. Tolebrutinib și/sau metabolii săi au traversat placentă la iepuri. Studiile cu tolebrutinib efectuate la animale nu au evidențiat toxicitate asupra funcției de reproducere. Cu toate acestea, nu există suficiente informații privind dezvoltarea embrio-fetală cu privire la metabolitul activ M2, prin urmare, nu poate fi exclus un risc pentru făt (vezi pct. 5.3). Cenrifki nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

##### Alăptarea

Nu există suficiente informații privind excreția tolebrutinib sau a metabolizilor acestuia în laptele matern. Nu poate fi exclus un risc pentru nou-născuți/sugari alăptați. Trebuie luată o decizie cu privire la întreruperea alăptării sau la renunțarea/întreruperea tratamentului, luând în considerare beneficiile alăptării pentru copil și beneficiile tratamentului pentru femeie.

##### Fertilitatea

Nu se cunosc efectele Cenrifki asupra fertilității la om. Studiile cu tolebrutinib și metabolitul său M2 efectuate la animale nu au evidențiat efecte adverse asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Cenrifki nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

#### **4.8 Reacții adverse**

##### Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse raportate sunt COVID-19 (25,5%) și infecții ale căilor respiratorii superioare (16,9%) (vezi pct. 4.4). Cea mai frecventă reacție adversă gravă este pneumonia cauzată de COVID-19 (1,1%).

##### Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse raportate la tolebrutinib din studiile clinice sunt enumerate mai jos în Tabelul 2. Reacțiile adverse sunt enumerate în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite ca foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1\ 000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  și  $< 1/1\ 000$ ), foarte rare

(< 1/10 000) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

**Tabelul 2: Reacții adverse**

<b>Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO)</b>	<b>Foarte frecvente</b>	<b>Frecvente</b>
<b>Infecții și infestări</b>	COVID-19 <sup>1</sup> Infecții ale tractului respirator superior <sup>1</sup>	Gripă Infecții ale tractului respirator inferior și pulmonare <sup>1</sup>
<b>Tulburări vasculare</b>		Tendință crescută de apariție a echimozelor <sup>2</sup> Peteșii Contuzie
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>		Durere abdominală <sup>1</sup>
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânelui</b>		Sângerare menstruală abundentă <sup>2</sup>
<b>Investigații diagnostice</b>		Creștere a valorilor alanin aminotransferazei (ALT) <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Include mai mulți termeni preferați.

<sup>2</sup> Date cumulate din studiile clinice EFC16645 (HERCULES), EFC16033 (GEMINI I) și EFC16034 (GEMINI II)

<sup>3</sup> ALT mai mare de 3 ori LSVN.

#### Descrierea anumitor reacții adverse

##### Leziune hepatică indusă de medicament (DILI)

În studiul pivot EFC16645 (HERCULES), creșteri ale ALT mai mari de 3 x limita superioară a valorilor normale (LSVN) au fost observate la 4,0% dintre pacienții tratați cu tolebrutinib și la 1,6% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Dintre cei 754 de pacienți tratați cu tolebrutinib, 0,5% au prezentat creșteri ale ALT mai mari de 20 x LSVN și 0,3% au prezentat creșteri ale ALT mai mari de 3 x LSVN, cu creșteri concomitente ale bilirubinei mai mari de 2 x LSVN, toate fără alte cauze de DILI și toate au apărut în decurs de trei luni de la inițierea tratamentului cu tolebrutinib. La majoritatea pacienților, modificările valorilor enzimelor hepatice s-au remis spontan, fără sechele după întreruperea permanentă a tolebrutinib. Un pacient a dezvoltat insuficiență hepatică care a necesitat transplant hepatic și ulterior a decedat din cauza unei complicații post-transplant (vezi pct. 4.4).

##### Infecții

În studiul pivot EFC16645 (HERCULES), 54,4% dintre pacienții cărora li s-a administrat tolebrutinib au prezentat infecții, 5,2% raportând infecții severe (de gradul 3 sau mai mare), comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo (2,9%). Cele mai frecvente reacții adverse asociate infecției au fost COVID-19 (25,5%) și infecții ale tractului respirator superior (16,9%). Majoritatea acestor pacienți au prezentat remisia simptomelor fără oprirea definitivă a tratamentului cu tolebrutinib. Cu toate acestea, un caz letal de pneumonie (bacteriană) a apărut la un pacient cu dizabilități, în contextul unei îngrijiri medicale întârziate, tratat cu tolebrutinib 60 mg timp de 1,8 ani (vezi pct. 4.4).

##### Peteșii, tendință crescută de apariție a echimozelor, sângerări menstruale abundente, contuzii

În studiul pivot EFC16645 (HERCULES), 2,7% dintre pacienții tratați cu tolebrutinib au prezentat Peteșii, comparativ cu 0,3% dintre cei la care s-a administrat placebo, iar 3,9% dintre pacienții tratați cu tolebrutinib au prezentat contuzii, comparativ cu 1,1% dintre cei la care s-a administrat placebo. În studiile clinice EFC16645 (HERCULES), EFC16033 (GEMINI I) și EFC16034 (GEMINI II), 1,5% dintre pacienții tratați cu tolebrutinib au prezentat o tendință crescută de echimoze, comparativ cu 0% dintre cei la care s-a administrat placebo și 0,3% dintre cei tratați cu teriflunomidă, iar 1,7% dintre pacientele tratate cu tolebrutinib au prezentat, de asemenea, menoragie, comparativ cu 0,3% dintre cele la care s-a administrat placebo și 1% dintre cele tratate cu teriflunomidă. 1% dintre pacientele cu menoragie au prezentat și o anemie ușoară până la moderată. Niciunul dintre cazurile la care s-au raportat Peteșii, echimoze, sângerări menstruale abundente sau contuzii nu a fost asociat cu

trombocitopenie în studiile clinice. Majoritatea cazurilor au fost ușoare. Nu au fost raportate cazuri severe. Pacienții tratați cu anticoagulante sau antiagregante plachetare, cei cu antecedente de sângerare semnificative în intervalul de 6 luni anterior selecției, tulburări hemoragice, disfuncție trombocitară cunoscută, număr de trombocite sub 150 000/μl sau intervenție chirurgicală majoră în intervalul de 4 săptămâni anterior selecției au fost excluși din studii (vezi pct. 4.4).

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

### **4.9 Supradozaj**

Cenrifki 240 mg pe zi timp de până la 14 zile a fost bine tolerat de subiecții adulți sănătoși. Semnele și simptomele supradozajului cu tolebrutinib nu au fost stabilite și nu există niciun tratament specific pentru supradozaj. Pacienții care prezintă supradozaj trebuie monitorizați cu atenție și trebuie să li se asigure tratament de susținere adecvat.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare, imunosupresoare selective, codul ATC: L04AA62

#### Mecanism de acțiune

Tolebrutinib este în principal un inhibitor al tirozin kinazei Bruton (BTK). Deși mecanismul exact prin care tolebrutinib își exercită efectul terapeutic în SM nu este pe deplin înțeles, există dovezi care să susțină inhibarea activării limfocitelor B, macrofagelor și microgliilor la nivel periferic și la nivelul SNC.

#### Efecte farmacodinamice

Starea mediană de echilibru a ocupării BTK în celulele mononucleare din sângele periferic s-a menținut la mai mult de 90% în decurs de 24 de ore la subiecții sănătoși cărora li s-a administrat tolebrutinib 60 mg pe zi în timpul mesei.

#### Electrofiziologie cardiacă

Efectul tolebrutinib și al metabolitului activ M2 asupra intervalului QTc a fost evaluat utilizând modelarea datelor privind efectul concentrație-QTc obținute în timpul unui studiu de fază 1 cu înregistrare ECG de înaltă calitate. Nu au existat efecte asupra intervalului QTc sau asupra altor parametri ECG la doze unice de până la 300 mg tolebrutinib.

#### Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea tolebrutinib în SMSP a fost evaluată la pacienți adulți într-un studiu pivot EFC16645 (HERCULES) randomizat, dublu-orb, cu 2 brațe, controlat cu placebo, cu grupuri paralele, multicentric, determinat de evenimente, cu o durată variabilă a tratamentului cuprinsă între aproximativ 24 și 48 de luni.

Un total de 1131 pacienți au fost randomizați 2:1 pentru a li se administra fie tolebrutinib 60 mg zilnic (n=754), fie placebo corespunzător zilnic (n=377). Toți pacienții (cu vârsta cuprinsă între 18 și 60 de

ani, inclusiv) au avut în antecedente un diagnostic de scleroză multiplă recurent-remisivă (SMRR), un diagnostic curent de SMSP, dovezi documentate ale progresiei dizabilității observate în intervalul de 12 luni anterior selecției, un scor inițial pe scala extinsă a gradului de dizabilitate (EDSS) de 3 până la 6,5 și absența a recăderilor clinice timp de cel puțin 24 de luni. Nu au existat excluzeri bazate pe activitatea IRM la momentul inițial. Au fost excluși pacienții cu valori ale ALT, AST, bilirubinei totale mai mari de 1,5 x LSVN (cu excepția cazului în care erau induse de sindrom Gilbert sau de o afecțiune cu etiologie non - hepatică) sau fosfatază alcalină (ALP) mai mari de 2 x LSVN. Au fost efectuate evaluări neurologice la interval de 12 săptămâni și la momentul unei recidive suspectate. IRM-urile cerebrale au fost efectuate la momentul inițial și în lunile 6, 12, 18, 24, 36 și apoi anual până la sfârșitul studiului.

Caracteristicile demografice și ale bolii la momentul inițial au fost echilibrate între cele două grupuri de tratament. La momentul inițial, vârsta medie a pacienților a fost de 48,9 ani; 61,5% au fost femei. Timpul median de la debutul simptomelor SMRR a fost de 16,2 ani, iar scorul EDSS mediu a fost de 5,5. La momentul inițial, 12,7% dintre pacienți prezentau una sau mai multe leziuni T1 evidențiate cu Gd.

Criteriul final principal de evaluare a fost timpul până la debutul progresiei confirmate a dizabilității (PCD) la 6 luni. Progresia dizabilității a fost definită ca o creștere de 1,0 punct sau mai mult față de scorul EDSS la momentul inițial atunci când scorul EDSS la momentul inițial a fost de 5,0 sau mai puțin sau cu 0,5 puncte sau mai mult atunci când scorul EDSS la momentul inițial a fost peste 5,0. Progresia dizabilității a fost considerată confirmată atunci când creșterea scorului EDSS a fost stabilită la o vizită programată de rutină, la cel puțin 6 luni după documentarea inițială a agravării neurologice, cu evaluările EDSS atât de la debut, cât și cele de la confirmare fără recăderi în ultimele 90 de zile. Măsurile suplimentare ale rezultatelor au inclus leziuni T2 hiperintense noi sau extinse, întârzierea progresiei dizabilității confirmată la 3 luni, ameliorarea confirmată a dizabilității (ACD) la 6 luni și o creștere cu 20% a testul de mers cronometrat, pe o distanță de 25 de pași (T25-FW - Timed 25 Foot Walk) și a testului peg cu 9 orificii (9-HPT-9-Hole Peg Test) confirmat pentru cel puțin 3 luni.

Pe baza unei analize a timpului până la eveniment, riscul de PCD la 6 luni a fost redus semnificativ cu 31% la pacienții tratați cu tolebrutinib, comparativ cu placebo (vezi Figura 1). De asemenea, tolebrutinib a redus semnificativ riscul de PCD la 3 luni cu 24%. Analiza IRM a demonstrat că pacienții tratați cu tolebrutinib au prezentat o reducere semnificativă de 38% a numărului mediu ajustat de leziuni T2 hiperintense noi și/sau extinse pe an, comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo. În general, rezultatele criteriilor de evaluare secundare „o creștere susținută de 20% a 9-HPT și a T25-FW pentru cel puțin 3 luni” și „ACD la 6 luni” nu au atins o semnificație statistică formală, pe baza unei ordini ierarhice de testare prespecificate.

Rezultatele mai detaliate privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelul 3 și curbele Kaplan-Meier pentru PCD la 6 luni sunt prezentate în Figura 1.

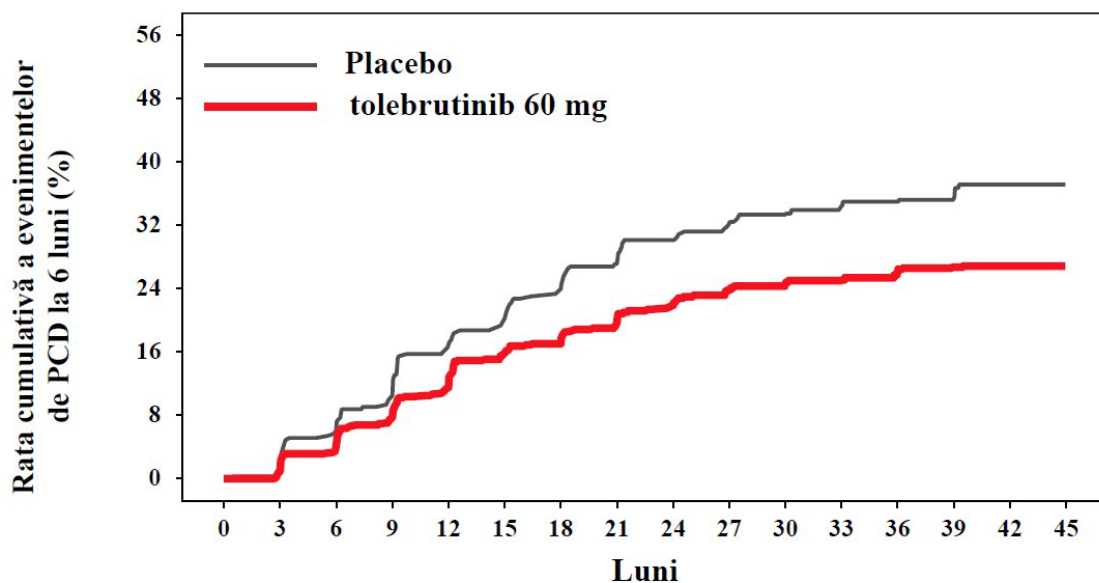
**Tabelul 3 - Criterii de evaluare clinice și IRM la pacienți adulți cu SMSP pentru studiul EFC16645 (HERCULES)**

	<b>Tolebrutinib 60 mg zilnic N=754</b>	<b>Placebo N=377</b>
<b>Rezultate clinice</b>		
PCD la 6 luni, Proporția de pacienți	22,6%	30,7%
Risc relativ (ÎI 95%):	0,69 (0,55, 0,88)*	
PCD la 3 luni, Proporția de pacienți	27,6%	34,2%
Risc relativ (ÎI 95%):	0,76 (0,61, 0,94)*	
Creștere susținută cu 20% a 9-HPT timp de cel puțin 3 luni, Proporția de pacienți	19,0%	19,6%
Risc relativ (ÎI 95%):	0,97 (0,74, 1,29)	

Creștere susținută cu 20% a T25-FW timp de cel puțin 3 luni, Proporția de pacienți	41,1%	49,6%
Risc relativ (ÎI 95%):	0,77 (0,64, 0,92)	
ACD la 6 luni, Proporția de pacienți	8,6%	4,5%
Risc relativ (ÎI 95%):	1,88 (1,10, 3,21)	
<b>Criteriul de evaluare IRM</b>		
Leziuni T2 hiperintense noi și/sau extinse pe an	1,8	2,9
Risc relativ (ÎI 95%)	0,62 (0,43, 0,90)*	

\* Controlat prin multiplicitate, semnificativ statistic

**Figura 1: Studiul EFC16645 (HERCULES) - Grafic Kaplan-Meier privind rata cumulativă de incidență pentru debutul PCD la 6 luni - populația ITT**



#### Număr de pacienți cu risc

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

Tolebrutinib a demonstrat un beneficiu global asupra timpului până la apariția progresiei confirmate a dizabilității la 6 luni la pacienții cu sau fără leziuni T1 cu captare de Gd la momentul inițial, în ciuda diferențelor numerice privind magnitudinea efectelor terapeutice obținute. Efectul tratamentului cu tolebrutinib asupra timpului până la apariția PCD la 6 luni în subgrupul de pacienți cu leziuni T1 cu captare de Gd la momentul inițial (respectiv SMSP activă) (N = 142) (reducerea riscului cu 65%, RR 0,35 [ÎI 95%: 0,18–0,66]) a fost mai mare din punct de vedere numeric, comparativ cu cel observat în subgrupul de pacienți fără leziuni T1 cu captare de Gd la momentul inițial (respectiv SMSP scleroză multiplă secundar progresivă non-activă) (N = 989) (reducerea riscului cu 22%, RR 0,78 [ÎI 95%: 0,60–1,01]).

Studiile EFC16033 (GEMINI I) și EFC16034 (GEMINI II) au fost studii randomizate, dublu-orb, cu dublă mascare, controlate activ cu teriflunomidă efectuate la pacienții cu scleroză multiplă recurentă (SMR). Aproximativ 99% dintre pacienții incluși au fost diagnosticați cu SMRR și aproximativ 1% cu SM cu recăderi. Ambele studii nu și-au atins obiectivul principal care a constat în demonstrarea unei îmbunătățiri semnificative a ratelor anualizate de recădere (RAR), comparativ cu teriflunomida. O analiză prespecificată a datelor combinate din ambele studii a demonstrat o reducere relativă a riscului de 29% în agravarea confirmată a dizabilității (CDW) la 6 luni pentru tolebrutinib, comparativ cu teriflunomida risc relativ RR = 0,71 [ÎI 95% 0,53, 0,95]), cu 77,9% dintre evenimentele CDW la 6 luni reprezentând progresie independentă de activitatea de recădere (PIRA), definită prin agravarea absenței recăderilor apărute în decurs de 90 de zile înainte sau după debutul dizabilității.

## Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu tolebrutinib la toate subgrupele de copii și adolescenți pentru tratamentul sclerozei multiple (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Farmacocinetica tolebrutinib a fost studiată la subiecți sănătoși și pacienți cu SM. Valoarea medie a concentrației plasmatice maxime ( $C_{max}$ ) și valorile ASC ale tolebrutinib au crescut mai mult decât proporțional cu doza în cazul dozelor cuprinse între 5 și 60 mg, dar aproape proporțional cu doza în cazul dozelor cuprinse între 60 și 300 mg. La doza recomandată de 60 mg pe zi în timpul mesei, concentrația plasmatică medie la starea de echilibru (coeficientul procentual de variație [CV]) și concentrația plasmatică maximă ( $C_{max}$ ) pentru tolebrutinib a fost de 29,6 (60%) ng x oră/ml și, respectiv, de 9,94 (62%) ng/ml, iar pentru metabolitul M2 a fost de 84,6 (62%) ng x oră/ml și, respectiv, de 27,5 (59%) ng/ml. Metabolitul M2 circulant determină o expunere de aproximativ 2,4 și 6,5 ori mai mare decât cea indusă de compusul inițial și prezintă o potență similară de legare covalentă la nivel nanomolar pe BTK, comparativ cu tolebrutinib.

### Absorbție

Biodisponibilitatea orală absolută a tolebrutinib după administrarea orală a unei doze unice de 60 mg în timpul mesei a fost de 10,3%, crescută de 2 ori comparativ cu administrarea în condiții de repaus alimentar. Administrarea orală a unei doze unice de 60 mg în condiții postprandiale a determinat o creștere a expunerii la tolebrutinib de 1,77 ori, fără o creștere a expunerii la metabolitul M2. Timpul median până la atingerea  $C_{max}$  pentru tolebrutinib și M2 a fost de aproximativ 1,3 ore la toate populațiile studiate.

### Distribuție

Volumul de distribuție la starea de echilibru al tolebrutinib a fost de aproximativ 255 l. *In vitro*, fracția nelegată de tolebrutinib și M2 a variat între 11,1 și 12,5%, respectiv între 8,65 și 38%. La subiecții sănătoși, tolebrutinib și metabolitul M2 se regăsesc în lichidul cefalorahidian (LCR), cu un raport mediu LCR/plasmă de până la 1,16 și, respectiv, 0,45.

### Metabolizare

Tolebrutinib este metabolizat în principal de CYP2C8 și într-o măsură mai mică de CYP3A4. Metabolitul M2 este format din tolebrutinib exclusiv prin intermediul CYP2C8 și este metabolizat în principal de către CYP3A4/5 și într-o măsură mai mică de către CYP2D6. M2 circulant determină o expunere de aproximativ 2,4 și 6,5 ori mai mare decât cea indusă de compusul inițial și prezintă o potență similară de legare covalentă la nivel nanomolar pe BTK, comparativ cu tolebrutinib.

### Eliminare

După doze unice de până la 300 mg și doze repetate de până la 240 mg, timpii de înjumătățire plasmatică prin eliminare pentru tolebrutinib și M2 au fost similari (4,4 până la 7,8 ore) și nu au variat în funcție de doză după administrarea unică și repetată o dată pe zi, fără acumulare măsurabilă după administrarea repetată.

### Excreție

După administrarea unei doze unice de tolebrutinib 60 mg marcat radioactiv la subiecți sănătoși, peste 90% din doză a fost recuperată în decurs de 216 ore, majoritatea (85%) radioactivității în decurs de 72 ore. 78% din doza administrată a fost excretată în materiile fecale, iar 14% din doză a fost excretată

în urină. Tolebrutinib nemodificat a reprezentat 3,8% din doza radiomarcată excretată în materiile fecale și nu s-a regăsit în urină.

### Grupe speciale de pacienți

#### Sex, greutate corporală, rasă și vârstnici

Pe baza statisticilor descriptive privind concentrațiile farmacocinetice observate la pacienți, sexul, vârsta (în intervalul 18 - 76 ani), greutatea corporală (în intervalul 37 - 143 kg) și rasa nu au avut vreun efect semnificativ asupra farmacocineticii tolebrutinib.

#### Insuficiență renală

După administrarea orală a unei doze unice de tolebrutinib 60 mg în condiții postprandiale la subiecți cu insuficiență renală severă (RFG sub 30 ml/min) care nu necesită dializă,  $C_{max}$  și ASC ale tolebrutinibului total și liber la participanți au fost ușor mai mari ( $\leq 1,6$  ori) comparativ cu subiecții cu funcție renală normală.  $C_{max}$  pentru M2 total și nelegat au fost similare, iar ASC a fost ușor mai mare ( $\leq 1,2$  ori). Datele referitoare la pacienții cu insuficiență renală severă sunt foarte limitate. Tolebrutinib nu a fost studiat la pacienții care necesită dializă (vezi pct. 4.2).

#### Insuficiență hepatică

După administrarea orală a unei doze unice de tolebrutinib 60 mg în condiții postprandiale la subiecți cu insuficiență hepatică ușoară, ASC pentru tolebrutinib total și liber și ASC pentru M2 au fost similare (între 0,87 ori și 1,26 ori). Nu au fost efectuate studii formale pentru a examina efectele insuficienței hepatice moderate sau severe asupra farmacocineticii tolebrutinib. Tolebrutinib este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă și la pacienții cu valori inițiale ale ALT sau AST mai mari de 1,5 x LSVN, fosfatază alcalină mai mare de 2 x LSVN (cu excepția cazului în care este explicată ca fiind indusă de o afecțiune hepatică cronică stabilă) sau bilirubină totală mai mare de 1,5 x LSVN (cu excepția cazului în care este cauzată de sindromul Gilbert sau de o afecțiune cu etiologie non-hepatică) (vezi pct. 4.2, 4.3 și 4.4).

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

### Toxicitatea după doze repetate

La șobolani, toxicitatea limitantă de doză a fost observată în studiul de toxicitate cu tolebrutinib administrat oral timp de 6 luni, constând în efecte asupra sistemului imunitar (răspuns la antigeni scăzut și sensibilitate crescută la paraziți rectali), hemoragie în diferite țesuturi și organe (inclusiv hemoragie intraoculară) și leziuni cutanate. Constatările microscopice la nivelul pancreasului (fibroză, inflamație cronică și hemoragii) s-au corelat cu toxicitatea pancreatică a inhibitorilor TKB la șobolani, specifică speciei. În general, toxicitatea a fost observată la cea mai mică doză administrată, corespunzând unei expuneri de 23, respectiv 29 de ori mai mare decât ASC la starea de echilibru la doza maximă recomandată la om (DMRO), la șobolani masculi și, respectiv, femele.

Într-un studiu dedicat toxicității, cu durata de 6 luni, cu administrare orală a metabolitului M2 la șobolani, au fost observate toxicități similare cu cele ale tolebrutinib la cea mai mică doză administrată, corespunzând unei expuneri de 6, respectiv 12 ori mai mare decât ASC la starea de echilibru a M2 la DMRO de tolebrutinib la șobolani masculi și, respectiv, femele.

În studiul de carcinogenitate cu tolebrutinib cu durata de 2 ani efectuat la șobolani, hemoragiile, leziunile cutanate, efectele asupra sistemului imunitar și modificările pancreatice au apărut la cea mai mică doză administrată, corespunzând unei expuneri de 1,2, respectiv 4,4 ori mai mare decât ASC la starea de echilibru la DMRO, la șobolani masculi și, respectiv, femele. Mortalitatea crescută a apărut la șobolani masculi la expuneri de 10 ori mai mari decât ASC la starea de echilibru la DMRO, în special ca rezultat al eutanasiilor premature cauzate de hemoragii intraoculare severe. Luate împreună, aceste constatări indică faptul că tratamentul prelungit cu tolebrutinib pare să scadă marja de expunere pentru toxicitate la zona de interes relevantă clinic.

În cadrul studiului de toxicitate cu tolebrutinib cu durată de 9 luni efectuat la câini, s-a observat o tendință hemoragică crescută, non-adversă, la nivelul mai multor organe, începând de la o expunere de 15 ori mai mare decât ASC la starea de echilibru la DMRO.

#### Potențial genotoxic și carcinogen

Pe baza studiilor convenționale *in vitro* și *in vivo*, nu s-a observat potențial genotoxic sau carcinogen pentru tolebrutinib sau metabolitul M2.

#### Toxicitate asupra funcției de reproducere

Nu s-au observat efecte ale tolebrutinib asupra dezvoltării reproductive, embrio-fetale și pre/postnatale la șobolani și iepuri la expuneri suficient de mari față de expunerea la om (>100 ori ASC la starea de echilibru la DMRO).

Cu toate acestea, în studiul privind dezvoltarea embrionară și fetală efectuat cu tolebrutinib la iepuri (1,3 ori ASC la stare de echilibru a M2 la DMRO de tolebrutinib) s-a observat o osificare incompletă a osului hioid dependentă de doză, la expunerea clinică relevantă la metabolitul M2. Relevanța pentru om este necunoscută.

Nu s-au observat efecte semnificative din punct de vedere biologic ale metabolitului M2 în urma administrării orale directe în studiile de fertilitate sau de dezvoltare pre- și postnatală la șobolani la expuneri relevante clinic.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleul comprimatului

Lactoză monohidrat  
Celuloză microcristalină  
Hipromeloză  
Crospovidonă tip A  
Stearat de magneziu

#### Filmul comprimatului

Hipromeloză  
Dioxid de titan  
Oxid galben de fier (E172)  
Oxid roșu de fier (E172)  
Macrogol - polietilenglicol (400)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu se aplică

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

#### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

#### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blistere din poliamidă/aluminiu/poli(clorură de vinil) - aluminiu introduse în portofele (7 și 28 comprimate filmate) și ambalate în cutii conținând 7, 28 și 98 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 Avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Franța

### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări:

### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)  
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI  
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE  
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA  
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil pentru eliberarea seriei

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

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### **• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea PSUR-urilor pentru acest produs medicinal sunt prevăzute în lista datelor de referință ale Uniunii (lista EURD) prevăzută la articolul 107c(7) din Directiva 2001/83/CE și în orice actualizări ulterioare publicate pe portalul web european al medicamentelor.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest produs în termen de 6 luni de la autorizare.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

### **• Planul de management al riscurilor (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

### **• Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de lansarea Cenrifki în fiecare stat membru, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să ajungă la un acord cu autoritatea națională competentă asupra conținutului și formatului programului educațional, care include canalele de comunicare, modalitățile de distribuție și oricare alte aspecte ale programului.

Programul educațional are ca scop reducerea la minimum a riscului de leziune hepatică indusă de medicament (DILI).

DAPP se va asigura că în fiecare Stat Membru în care este comercializat Cenrifki, toți profesioniștii din domeniul sănătății (PDS) și pacienții care se preconizează că vor prescrie, elibera sau utiliza Cenrifki au acces la/primesc următorul material educațional:

- Materiale educaționale pentru profesioniștii din domeniul sănătății (PDS)
- Materiale educaționale pentru pacienți

## 1. **Materiale educaționale pentru profesioniștii din domeniul sănătății:**

- Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP).
- Ghidul medicului prescriptor.

### 1.1. **Ghidul medicului prescriptor:**

**Ghidul medicului care prescrie medicamentul include următoarele elemente cheie:**

- Lista contraindicațiilor.
- Informații relevante privind riscul de DILI, monitorizarea și abordarea terapeutică a acestuia:
  - Context:
    - o În studiile clinice de fază 3 efectuate cu tolebrutinib a fost raportate leziuni hepatice induse de medicament (DILI) semnificative din punct de vedere clinic, incluzând un pacient care a dezvoltat insuficiență hepatică care a necesitat transplant și care a decedat ulterior din cauza unei complicații post-transplant.
    - o Incidența cazurilor de creștere a valorilor serice ale alaninaminotransferazei serice (ALT) în studiile clinice, în concordanță cu informațiile din RCP.
    - o Toate cazurile de creșteri ale valorilor ALT >20x limita superioară a valorilor normale (LSVN) sau creșteri ale valorilor ALT >3x LSVN, cu creșteri concomitente ale bilirubinei >2x LSVN au apărut în decurs de 12 săptămâni de la inițierea tratamentului cu tolebrutinib.
    - o Justificare pentru monitorizarea săptămânală în primele 12 săptămâni.
  - Inițierea tratamentului:
    - o Se obțin valorile serice ale transaminazelor și bilirubinei totale înainte de inițierea tratamentului, apoi săptămânal în primele 12 săptămâni, lunar în lunile 4 până la 12, apoi la interval de 6 luni între lunile 12 și 24 ale tratamentului cu tolebrutinib:
      - ~ Se va avea în vedere monitorizarea suplimentară atunci când tolebrutinib este administrat împreună cu alte medicamente cu potențial hepatotoxic.
  - În timpul tratamentului:
    - o Respectarea acțiunilor recomandate (inclusiv modificările terapiei) pentru abordarea terapeutică a valorilor crescute ale transaminazelor și a simptomelor care sugerează disfuncție hepatică.
    - o Evitarea utilizării de suplimente pe bază de plante sau suplimente alimentare cu potențial hepatotoxic.
- Informații importante pentru comunicarea cu pacientul:
  - Furnizarea Ghidului Pacientului pacienților și informarea acestora cu privire la includerea în ambalaj a unui Card al pacientului și la faptul că pacienții trebuie să aibă acest card asupra lor în orice moment pe durata tratamentului.
  - Instruirea pacientului cu privire la importanța efectuării testelor transaminazelor serice și bilirubinei totale înainte de inițierea tratamentului, apoi săptămânal în primele 12 săptămâni, lunar în lunile 4 până la 12, apoi la interval de 6 luni între lunile 12 și 24 ale tratamentului cu tolebrutinib.
  - Instruirea pacientului cu privire la semnele și simptomele de DILI.
  - Instruirea pacientului cu privire la importanța de a alerta medicul prescriptor în cazul valorilor crescute ale enzimelor hepatice.
  - Instruirea pacientului cu privire la importanța de a alerta medicul prescriptor în cazul semnelor de DILI.
  - Instruirea pacientului cu privire la necesitatea informării prompte a medicului prescriptor în cazul omiterii efectuării testului funcției hepatice.
  - Instruirea pacientului cu privire la utilizarea suplimentelor pe bază de plante sau a suplimentelor alimentare cu potențial hepatotoxic în timpul tratamentului.

## **2. Materiale educaționale pentru pacient**

- Prospect
- Ghidul pacientului
- Cardul pacientului

### **2.1. Ghidul pacientului**

**Ghidul pacientului** include următoarele elemente cheie:

- O recomandare de a citi prospectul și Ghidul pacientului înainte de inițierea tratamentului.
- O descriere a riscului de DILI.
- O descriere a semnelor și simptomelor de DILI.
- O descriere a celui mai bun mod de acțiune dacă prezintă semne și simptome de DILI.
- Importanța și necesitatea de a efectua analize ale transaminazelor serice și bilirubinei totale înainte de inițierea tratamentului, apoi săptămânal în primele 12 săptămâni, lunar în lunile 4 până la 12, apoi la interval de 6 luni între lunile 12 și 24 de tratament cu tolebrutinib.
- Informați imediat medicul prescriptor în cazul omiterii efectuării testului funcției hepatice.

### **2.2. Cardul pacientului:**

Cardul pacientului (inclus în fiecare ambalaj, împreună cu prospectul) este în acord cu informațiile medicamentului și include următoarele elemente cheie:

- Reamintește pacientului că tolebrutinib poate provoca probleme hepatice grave și este necesară respectarea strictă a monitorizării regulate a funcției hepatice.
- Simptomele pot include oboseală, greață, vărsături, dureri abdominale, febră, erupții cutanate sau mâncărimi ale pielii, pierdere a poftei de mâncare sau a interesului pentru alimente, urină închisă la culoare sau îngălbenire a pielii sau a ochilor.
- Solicitarea imediată a asistenței medicale sau a sfatului medicului dacă apar simptome de probleme hepatice.
- Include datele de contact ale medicului care a prescris medicamentul.

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Cenrifki 60 mg comprimate filmate  
tolebrutinib

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține tolebrutinib 60 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține și lactoză.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate filmate

7 comprimate filmate  
28 comprimate filmate  
98 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 Avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Franța

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/25/2011/001 (7 comprimate filmate)  
EU/1/25/2011/002 (28 comprimate filmate)  
EU/1/25/2011/003 (98 comprimate filmate)

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Cenrifki 60 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

## INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL INTERMEDIAR

### PORTOFEL

#### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cenrifki 60 mg comprimate filmate  
tolebrutinib

#### 2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține tolebrutinib 60 mg.

#### 3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și lactoză.

#### 4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimate filmate

7 comprimate filmate  
28 comprimate filmate

#### 5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

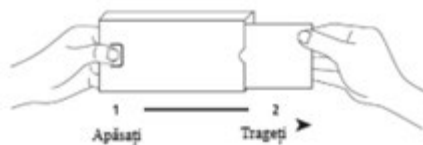
Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare.

##### Instrucțiuni de deschidere:

Apăsați în dreptul marcajului 1 și în același timp trageți în dreptul marcajului 2.

Apăsați și mențineți apăsat aici  
Scoateți blisterul



#### 6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

#### 7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ (E)

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Franța

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/25/2011/001 (7 comprimate filmate)  
EU/1/25/2011/002 (28 comprimate filmate)  
EU/1/25/2011/003 (98 comprimate filmate)

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Cenrifki 60 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL****18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER**

**CARD CU BLISTERE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Cenrifki 60 mg comprimate filmate  
tolebrutinib

Administrare orală

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Sanofi Winthrop Industrie

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

Zile calendaristice

Luni

Marți

Miercuri

Joi

Vineri

Sâmbătă

Duminică

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTER DIN ALUMINIU**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Cenrifki 60 mg comprimate filmate  
tolebrutinib

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Sanofi Winthrop Industrie

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

## Cardul pacientului (machetă)

### *Partea din față a cardului*

#### **Cardul pacientului - Cenrifki (tolebrutinib)**

Acest card conține informații importante despre tolebrutinib. **Purtați-l permanent asupra dumneavoastră.**

Citiți cu atenție prospectul și ghidul pacientului înainte de utilizare.

**Acest medicament poate cauza probleme grave ale ficatului.** Medicul dumneavoastră trebuie să verifice dacă ficatul dumneavoastră funcționează corespunzător. Trebuie să efectuați următoarele analize de sânge:

- **Înainte de inițierea tratamentului**
- **Săptămânal** în primele 12 săptămâni,
- **Lunar** în lunile 4 până la 12,
- **O dată la 6 luni** între lunile 12 și 24.

Consultați prospectul pentru informații suplimentare privind siguranța.

### *Partea din spate a cardului*

#### **Semne și simptome ale problemelor hepatice:**

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă aveți simptome precum oboseală, greață, vărsături, dureri abdominale, febră, erupție trecătoare pe piele sau mâncărimi ale pielii, pierdere a poftei de mâncare sau a interesului pentru alimente, urină închisă la culoare sau îngălbenire a pielii sau a ochilor.

#### **Alte medicamente, inclusiv suplimente:**

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, în special cele care vă pot afecta ficatul, inclusiv suplimente din plante și suplimente alimentare. Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră.

Numele medicului curant: .....

Numărul de telefon al medicului curant: .....

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru pacient

### Cenrifki 60 mg comprimate filmate tolebrutinib

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

#### **Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect**

1. Ce este Cenrifki și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Cenrifki
3. Cum să utilizați Cenrifki
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Cenrifki
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Cenrifki și pentru ce se utilizează**

Cenrifki conține substanța activă tolebrutinib. Este un inhibitor al proteinkinazei, un tip de substanță care reglează sistemul imunitar.

Cenrifki se utilizează pentru tratamentul sclerozei multiple secundar progresive (SMSP) la adulți care nu au avut nicio recădere în ultimii 2 ani.

Scleroza multiplă (SM) afectează sistemul nervos central, în special nervii cranieni și măduva spinării. În SM, sistemul imunitar (sistemul de apărare al organismului) nu funcționează corespunzător și atacă un strat protector (numit teaca de mielină) din jurul celulelor nervoase și cauzează inflamație, care împiedică funcționarea corespunzătoare a nervilor. Scleroza multiplă secundar progresivă (SMSP) este descrisă ca o etapă a bolii, care urmează unei perioade inițiale de SM cu recidive (SMR) și este caracterizată prin înrăutățirea treptată și constantă a funcției neurologice și progresia dizabilității.

Deși modul în care acționează substanța activă din Cenrifki, tolebrutinib, nu este înțeles în mod clar, se consideră că acționează asupra celulelor imunitare specifice din sistemul nervos central, cunoscute sub numele de celule B și microglia. Acest lucru ar trebui să reducă activarea sistemului imunitar și să prevină inflamația cauzată de SM, ducând la încetinirea progresiei bolii.

## 2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Cenrifki

### Nu utilizați Cenrifki:

- dacă sunteți alergic la tolebrutinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).
- dacă aveți probleme moderate până la severe cu ficatul.
- dacă aveți un sistem imunitar afectat sever (de exemplu, dacă aveți sindromul imunodeficienței umane dobândite (SIDA), boală a măduvei osoase sau infecții severe necontrolate).

Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a lua acest medicament.

### Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Cenrifki, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului:

- dacă aveți boli ale ficatului
- dacă utilizați sau intenționați să utilizați alte medicamente care vă pot afecta ficatul, în special în primele 12 săptămâni de tratament cu Cenrifki. Poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să ia în considerare opțiuni alternative pentru aceste medicamente.
- dacă utilizați sau intenționați să utilizați suplimente alimentare sau din plante. Unele dintre acestea vă pot afecta ficatul și trebuie să evitați să le utilizați în timp ce luați Cenrifki.
- dacă aveți o infecție sau nu aveți capacitate de apărare împotriva infecțiilor (vezi pct. 2 „Infecții”).
- dacă urmează să vi se administreze un vaccin (vezi pct. 2 „Vaccinări”).
- dacă aveți o tulburare de sângerare, vi s-a efectuat recent o intervenție chirurgicală sau ați planificat una sau luați medicamente care pot crește riscul de sângerare (vezi pct. 2 „Cenrifki împreună cu alte medicamente”).
- dacă aveți antecedente de bătăi neregulate ale inimii, în special fibrilație atrială.
- dacă aveți sau ați avut gânduri de autovătămare sau sinucidere. Dumneavoastră (sau persoana care vă îngrijește) trebuie să contactați imediat medicul dacă apar astfel de gânduri.
- dacă utilizați medicamente care pot afecta concentrațiile de Cenrifki din sângele dumneavoastră (vezi pct. 2 „Cenrifki împreună cu alte medicamente”).

**Acest medicament poate face ca ficatul dumneavoastră să nu funcționeze corespunzător, în special în primele 12 săptămâni. Informați-vă imediat medicul dacă aveți semne care ar putea indica posibile probleme hepatice, cum sunt:**

- oboseală
- greață
- vărsături
- durere abdominală
- febră
- erupție trecătoare pe piele sau mâncărime la nivelul pielii
- pierdere a poftei de mâncare sau pierdere a interesului pentru alimente
- urină închisă la culoare
- îngălbenire a pielii sau a ochilor (icter)

**Pentru a vă ajuta să reduceți riscul de probleme hepatice, personalul medical vă va efectua o analiză de sânge pentru a vă verifica ficatul:**

- înainte de a începe să utilizați acest medicament,
- după ce începeți să utilizați acest medicament,
  - o dată pe săptămână în primele 12 săptămâni,
  - apoi o dată pe lună din lunile 4 până în 12,
  - apoi o dată la 6 luni din lunile 12 până în 24,
  - ulterior, medicul dumneavoastră vă va sfătui când să programați viitoarele analize de sânge și cât de des trebuie efectuate.

Dacă a fost necesar să întrerupeți utilizarea Cenrifki din cauza rezultatelor anormale ale testelor hepatice sau dacă ați întrerupt tratamentul timp de un an sau mai mult, atunci când reluați tratamentul cu Cenrifki trebuie să începeți să faceți analizele de sânge așa cum este descris mai sus, ca la inițierea tratamentului.

Dacă omiteți o analiză de sânge programată, informați-l imediat pe medicul dumneavoastră și reprogramați analiza de sânge pentru a fi efectuată cât mai curând posibil.

### **Infecții**

- Înainte să utilizați Cenrifki, adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți o infecție sau nu aveți capacitatea de apărare împotriva infecțiilor. Cenrifki poate crește riscul de a face infecții. Dacă aveți o infecție activă, nu trebuie să începeți să utilizați Cenrifki până când infecția nu s-a vindecat.
- Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă în timpul tratamentului cu Cenrifki apar orice semne sau simptome de infecție, cum sunt tuse, febră, nas înfundat sau secreții nazale, dureri în gât sau durere de cap. Medicul dumneavoastră vă va evalua și poate fi necesar să vă întrerupați temporar tratamentul dacă dezvoltăți o infecție gravă.
- Medicamentele care vă pot slăbi sistemul imunitar (cum sunt imunosupresoarele) pot crește riscul de a face infecții atunci când sunt utilizate împreună cu Cenrifki (vezi pct. 2 „Cenrifki împreună cu alte medicamente”). Medicul dumneavoastră vă va sfătui cu privire la cea mai potrivită măsură în cazul în care trebuie să luați astfel de medicamente în timpul tratamentului cu Cenrifki.

### **Vaccinări**

- Spuneți medicului dumneavoastră dacă vi s-a administrat recent vreun vaccin sau urmează să vi se administreze unul în viitorul apropiat.
- Trebuie să evitați vaccinările cu vaccinuri vii sau vii atenuate în timpul tratamentului cu Cenrifki, deoarece acest lucru vă poate face mai predispus la infecții (vezi pct. 2 „Cenrifki împreună cu alte medicamente”).
- Dacă aveți nevoie de un vaccin viu sau viu atenuat, acesta trebuie administrat cu cel puțin 2 luni înainte de a începe tratamentul cu Cenrifki.
- Cenrifki poate afecta cât de bine funcționează vaccinurile inactivate. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda să efectuați toate vaccinările recomandate cu vaccinuri inactivate înainte de a începe tratamentul cu Cenrifki.

### **Ghidul pacientului**

Medicul dumneavoastră vă va da un ghid al pacientului care conține informații importante privind siguranța, pe care trebuie să le cunoașteți atunci când vi se administrează tratamentul cu Cenrifki. Este important să citiți acest ghid.

### **Cardul pacientului**

În acest ambalaj este inclus un card pentru pacient. Citiți cu atenție cardul, păstrați-l la dumneavoastră în orice moment pe durata tratamentului și arătați-l oricărui profesionist din domeniul sănătății implicat în îngrijirea dumneavoastră.

### **Copii și adolescenți**

Nu administrați acest medicament copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani. Siguranța și eficacitatea Cenrifki nu au fost stabilite.

### **Cenrifki împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acestea includ medicamente eliberate pe bază de prescripție medicală, medicamente eliberate fără prescripție medicală, medicamente din plante și suplimente alimentare. Cenrifki poate afecta modul în care acționează alte medicamente iar alte medicamente pot afecta modul în care acționează acest medicament. Medicamentele, suplimentele din plante sau suplimentele alimentare care ar putea fi dăunătoare pentru ficat pot crește riscul de afectare hepatică atunci când sunt luate împreună cu Cenrifki (vezi pct. 2 „Atenționări și precauții”).

În special, înainte de a utiliza acest medicament, spuneți medicului dumneavoastră dacă luați sau ați luat recent oricare dintre următoarele medicamente.

Medicamente care pot crește concentrațiile de Cenrifki din sângele dumneavoastră, fapt care vă poate crește riscul de reacții adverse. Exemplele includ:

- Gemfibrozil – un medicament utilizat pentru scăderea colesterolului
- Deferasirox – un medicament utilizat pentru tratarea supraîncărcării cu fier
- Letermovir – un medicament utilizat pentru prevenirea infecțiilor virale după transplantul de măduvă osoasă
- Selpercatinib – un medicament utilizat pentru tratarea anumitor tipuri de cancer

Medicamente care pot scădea concentrațiile de Cenrifki din sângele dumneavoastră, ceea ce poate scădea eficacitatea Cenrifki. Exemplele includ:

- Sunătoare - un produs din plante utilizat pentru tratarea depresiei
- Rifampicină, Nafcilină – antibiotice utilizate pentru tratamentul infecțiilor bacteriene
- Carbamazepină, Fenitoină – medicamente utilizate pentru tratarea epilepsiei și a durerii induse de afecțiuni ale nervilor
- Efavirenz, Etravirină – medicamente utilizate pentru tratarea infecției cu HIV
- Bosentan – un medicament utilizat pentru tratarea presiunii arteriale mari la nivelul plămânilor

Medicamente care vă pot subția sângele, ceea ce poate crește riscul de sângerare. Exemplele includ:

- Warfarină, Heparină, Apixaban, Rivaroxaban, Edoxaban – medicamente care previn formarea cheagurilor de sânge (anticoagulante)
- Clopidogrel, Ticagrelor, Prasugrel – medicamente care împiedică agregarea plachetelor sanguine (antiagregante plachetare)

Medicamente care pot crește riscul de infecții. Exemplele includ:

- Medicamente care vă pot slăbi sistemul imunitar – imunosupresoare, cum sunt micofenolatul de mofetil, ciclofosfamida sau azatioprina, precum și medicamente utilizate pentru tratarea inflamației, cum sunt medicamentele antireumatice modificatoare de boală (DMARD) sau corticosteroizii utilizați pe termen lung (vezi pct. 2 „Infecții”).
- Vaccinuri vii sau vii atenuate - cum sunt vaccinurile împotriva varicelei, vaccinurile împotriva poliomielitei cu administrare orală sau vaccinurile împotriva gripei cu administrare nazală (vezi pct. 2 „Vaccinări”).

Medicamente ale căror concentrații în sânge pot fi crescute atunci când sunt administrate împreună cu Cenrifki, ceea ce poate crește riscul de reacții adverse la acestea. Este necesară prudență atunci când aceste medicamente sunt administrate împreună cu Cenrifki. Exemplele includ:

- Ciclosporină și tacrolimus – medicamente utilizate pentru reducerea reacțiilor imunitare și prevenirea rejectului de organ
- Digoxină – un medicament utilizat pentru tratarea ritmului anormal al bătailor inimii sau a tulburărilor cardiace

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Există informații limitate privind utilizarea Cenrifki în timpul sarcinii la om. Nu poate fi exclus complet un risc pentru copilul dumneavoastră nenăscut. Prin urmare, Cenrifki nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile care pot rămâne gravide și care nu utilizează măsuri contraceptive.

Nu se cunoaște dacă Cenrifki trece în laptele matern. Nu se poate exclude un risc pentru sugarii alăptați. Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a utiliza acest medicament. Dumneavoastră și medicul dumneavoastră trebuie să decideți dacă trebuie să

alăptați în timpul tratamentului cu acest medicament, luând în considerare beneficiile alăptării pentru copilul dumneavoastră și beneficiile acestui tratament pentru dumneavoastră.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Nu este de așteptat ca Cenrifki să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **Cenrifki conține lactoză**

Cenrifki conține lactoză (un tip de zahăr). Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

## **3. Cum să utilizați Cenrifki**

Tratamentul cu Cenrifki trebuie inițiat și supravegheat de către un medic cu experiență în tratamentul sclerozei multiple.

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Cenrifki este disponibil sub formă de comprimat care se administrează pe cale orală. Doza recomandată este de 60 mg, administrată o dată pe zi, împreună cu alimente, preferabil la aceeași oră în fiecare zi. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza funcția hepatică înainte și în timpul tratamentului cu Cenrifki. În funcție de rezultatele acestor teste funcționale hepatice, tratamentul dumneavoastră poate fi întrerupt temporar sau oprit definitiv.

### **Dacă luați mai mult Cenrifki decât trebuie**

Dacă ați luat prea mult Cenrifki, adresați-vă unui medic sau unui farmacist.

### **Dacă uitați să luați Cenrifki**

Luați doza cât mai curând posibil în aceeași zi. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza omisă.

### **Dacă încetați să luați Cenrifki**

Nu încetați să luați Cenrifki și nu modificați doza fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră. Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

### **Reacții adverse grave**

**Cenrifki poate face ca ficatul dumneavoastră să nu funcționeze corespunzător** (poate afecta până la 1 din 10 persoane).

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți simptome precum oboseală, greață, vărsături, dureri abdominale, febră, erupție trecătoare pe piele sau mâncărimi ale pielii, pierdere a poftei de mâncare sau a interesului pentru alimente, urină închisă la culoare sau îngălbenire a pielii sau a ochilor.

**Cenrifki vă poate crește riscul de a dezvolta infecții** (poate afecta mai mult de 1 persoană din 10). Acest medicament poate cauza infecții la nivelul pieptului (bronșită) sau plămânilor (pneumonie). Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți sau dezvoltați simptome de infecție, cum sunt tuse, febră, nas infundat sau secreții nazale, dureri în gât și dureri de cap.

### **Alte reacții adverse:**

**Foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- COVID-19

**Frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Gripă
- Mici pete roșii sau purpurii cauzate de sângerări la nivelul pielii (peteșii)
- Risc crescut de apariție a vânătăilor
- Durere abdominală
- Sângerare menstruală abundentă (menoragie)
- Vânătăi (contuzii)

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin sistemul național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Cenrifki**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie, pe cardul tip portofel și pe blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Cenrifki**

Substanța activă este tolebrutinib. Fiecare comprimat filmat conține tolebrutinib 60 mg. Celelalte componente sunt lactoză monohidrat, celuloză microcristalină, hipromeloză, cros повідonă (tip A), stearat de magneziu, dioxid de titan, oxid galben de fer (E172), oxid roșu de fer (E172), macrogol - polietilenglicol (400) (vezi pct. 2 „Cenrifki conține lactoză”).

### **Cum arată Cenrifki și conținutul ambalajului**

Comprimat filmat de 60 mg: comprimat filmat de culoare portocalie, în formă de picătură, cu lungimea de 12,7 mm, marcat cu „60” pe una dintre fețe.

Medicamentul dumneavoastră este furnizat în următoarele mărimi de ambalaj:

Cutii cu 7 comprimate filmate în 1 blister din aluminiu-aluminiu sigilat într-un ambalaj tip portofel din carton.

Cutii cu 28 comprimate filmate în 2 blistere din aluminiu-aluminiu (a câte 14 comprimate) sigilate într-un portofel din carton.

Cutii cu 98 comprimate filmate în 7 blistere din aluminiu-aluminiu (a câte 14 comprimate) sigilate într-un portofel de carton.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

**Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 Avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Franța

**Fabricantul**

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**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  
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: 1-800-648-1297  
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vizor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd.  
Τηλ: 36 (22, 44)

**Latvija**

Swixx Biopharma SIA  
Tel: +371 6 616 47 50

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Acest prospect a fost revizuit în .**

**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>