

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Cenrifki 60 mg Filmtabletten

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Filmtablette enthält 60 mg Tolebrutinib.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 140 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette

Orangefarbene, tropfenförmige Tabletten von 12,7 mm Länge mit der Prägung „60“ auf einer Seite.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Cenrifki wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose (SPMS) ohne Schübe in den letzten 2 Jahren (siehe Abschnitt 5.1).

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Behandlung ist durch einen Arzt mit Erfahrung in der Behandlung der Multiplen Sklerose einzuleiten und zu überwachen.

#### Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 60 mg einmal täglich zu einer Mahlzeit. Vor Therapiebeginn und während der Behandlung sind die Leberwerte zu kontrollieren (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

#### Dosierungsanpassungen bei erhöhten Werten der Aminotransferasen

Tabelle 1 sind Empfehlungen zur Dosisanpassung und Überwachung der Patienten zu entnehmen, bei denen während der Therapie erhöhte Transaminasewerte auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

**Tabelle 1: Therapieanpassungen und Überwachung bei erhöhten Transaminasewerten**

Abnorme Laborbefunde	Therapieanpassungen
<ul style="list-style-type: none"> <li>ALT<sup>†</sup> oder AST<sup>†</sup> &gt; 3-fach und ≤ 5-fach ULN<sup>†</sup> mit klinischen Symptomen<sup>‡</sup> ODER mit gleichzeitigem Gesamtbilirubin &gt; 2-fach ULN</li> <li>ALT oder AST &gt; 5-fach ULN</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Unterbrechung der Behandlung.</li> <li>Laborwerte alle 2-3 Tage kontrollieren, bis ALT oder AST einen Abwärtstrend zeigt, dann wöchentlich kontrollieren, bis ALT oder AST unter 1,5-fach ULN liegt.</li> <li>Untersuchung auf mögliche Ursachen.</li> </ul> <p>Wird eine andere Ursache als ein arzneimittelbedingter Leberschaden (<i>Drug-Induced Liver Injury</i>, DILI) festgestellt, kann die Wiederaufnahme der Behandlung erwogen werden, wenn ALT oder AST auf unter 1,5-fach ULN abfallen. Liegt nach Wiederaufnahme der Behandlung ALT oder AST bei über 3-fach ULN, ist die Behandlung dauerhaft abzusetzen.</p> <p>Wenn keine andere Ursache für einen DILI gefunden wird:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dauerhaftes Absetzen, sofern eines der folgenden Ereignisse als initiales Ereignis auftrat: <ul style="list-style-type: none"> <li>ALT oder AST über 8-fach ULN</li> <li>ALT oder AST über 5-fach ULN für mehr als 2 Wochen</li> <li>ALT oder AST über 3-fach ULN und Gesamtbilirubin über 2-fach ULN</li> </ul> </li> <li>Wenn die oben genannten Kriterien nicht zutreffen, kann die Behandlung, wie klinisch angezeigt, fortgeführt werden.</li> </ul>

<sup>†</sup> ALT = Alanin-Aminotransferase; AST = Aspartat-Aminotransferase; ULN = *Upper Limit of Normal*, oberer Grenzwert des Referenzbereichs

<sup>‡</sup> Ermüdung, Übelkeit, Erbrechen, abdominaler Schmerz oder Druckschmerz, Fieber, Ausschlag, Anorexie, Ikterus und/oder Eosinophilie

### Versäumte Dosis

Wenn eine Dosis zum vorgesehenen Einnahmezeitpunkt ausgelassen wurde, ist die versäumte Dosis so bald wie möglich am selben Tag einzunehmen. Es darf am nächsten Tag nicht die doppelte Dosis eingenommen werden, um eine versäumte Dosis auszugleichen.

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Patienten*

Basierend auf deskriptiver Statistik der ermittelten pharmakokinetischen Konzentrationen ist bei Patienten ab 65 Jahren keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung erforderlich; dennoch ist bei der Einleitung der Behandlung bei diesen Patienten Vorsicht geboten. Tolebrutinib ist kontraindiziert bei Patienten mit mittelschwerer (Child-Pugh-Klasse B) bis schwerer (Child-Pugh-Klasse C) Leberfunktionsstörung und bei Patienten mit einem Serumwert vor Therapiebeginn von ALT oder AST von mehr als 1,5-fach ULN, der alkalischen Phosphatase von mehr als 2-fach ULN (es sei denn, dies ist auf eine stabile chronische Lebererkrankung zurückzuführen) oder des Gesamtbilirubins von mehr als 1,5-fach ULN (es sei denn, dies ist auf das Gilbert-Syndrom oder eine nicht leberbezogene Erkrankung zurückzuführen) (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen nur sehr begrenzte Daten für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung vor, daher sollten Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) nur dann mit Tolebrutinib behandelt werden, wenn der Nutzen das Risiko überwiegt und die Patienten engmaschig auf Anzeichen einer Toxizität überwacht werden. Es liegen keine Daten zu dialysepflichtigen Patienten vor (siehe Abschnitt 5.2).

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cenrifki bei Kindern und Jugendlichen im Alter unter 18 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel ist zur oralen Anwendung bestimmt. Cenrifki muss zu einer Mahlzeit eingenommen werden, vorzugsweise jeden Tag zur gleichen Zeit. Die Tabletten sind im Ganzen mit Wasser einzunehmen (siehe Abschnitt 5.2).

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung. Patienten mit einem Serumwert vor Therapiebeginn von ALT oder AST von mehr als 1,5-fach ULN, der alkalischen Phosphatase von mehr als 2-fach ULN (es sei denn, dies ist auf eine stabile chronische Lebererkrankung zurückzuführen) oder des Gesamtbilirubins von mehr als 1,5-fach ULN (es sei denn, dies ist auf das Gilbert-Syndrom oder eine nicht leberbezogene Erkrankung zurückzuführen) (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2).

Patienten mit schwerer Immundefizienz (z. B. erworbenes Immundefizienzsyndrom (AIDS), Knochenmarkserkrankungen oder schwere, unkontrollierte, aktive Infektionen) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Arzneimittelbedingter Leberschaden (*Drug-Induced Liver Injury, DILI*)

In klinischen Studien wurde bei Patienten, die mit Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitoren, einschließlich Tolebrutinib, behandelt wurden, über klinisch signifikanten arzneimittelbedingten Leberschaden (DILI), einschließlich akutem Leberversagen, das zu einer Transplantation und/oder zum Tod führte, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung und bei Patienten, die andere hepatotoxische Arzneimittel, pflanzliche Heilmittel oder Nahrungsergänzungsmittel einnehmen, kann bei Einnahme von Tolebrutinib ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines DILI bestehen. Die gleichzeitige Anwendung von Tolebrutinib mit anderen hepatotoxischen Arzneimitteln sollte insbesondere während der ersten 12 Wochen der Anwendung mit Vorsicht erfolgen und nach Möglichkeit sollten für diese Arzneimittel Alternativen in Betracht gezogen werden. Die Anwendung von pflanzlichen Heilmitteln oder Nahrungsergänzungsmitteln mit potenzieller Hepatotoxizität sollte während der Behandlung mit Tolebrutinib vermieden werden. Tolebrutinib ist bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

#### **Erforderliche Sicherheitsmaßnahmen zur Minderung des Risikos eines schweren Leberschadens**

Leiten Sie bei Patienten mit einer vorbestehenden akuten oder chronischen Lebererkrankung oder bei Patienten mit einem Serumwert vor Therapiebeginn von ALT oder AST von mehr als 1,5-fach ULN, der alkalischen Phosphatase von mehr als 2-fach ULN (es sei denn, dies ist auf eine stabile chronische Lebererkrankung zurückzuführen) oder des Gesamtbilirubins von mehr als 1,5-fach ULN (es sei denn, dies ist auf das Gilbert-Syndrom oder eine nicht leberbezogene Erkrankung zurückzuführen) keine Behandlung mit Tolebrutinib ein.

Um das Risiko eines erheblichen oder irreversiblen arzneimittelbedingten Leberschadens (DILI) zu minimieren, sind Bluttests auf ALT, AST, alkalische Phosphatase und Bilirubin vor Beginn der Behandlung, in den ersten 12 Wochen der Behandlung wöchentlich und in den Monaten 4 bis 12 monatlich durchzuführen. Zwischen dem 12. und 24. Monat sind 6-monatige Kontrollen durchzuführen. Anschließend können regelmäßige Kontrollen bei Bedarf erfolgen. Nach einer Behandlungsunterbrechung aufgrund erhöhter Transaminasewerte oder nach einer Behandlungspause

von einem Jahr oder länger sind die wöchentlichen Kontrollen wieder aufzunehmen. Überwachen Sie die Serumtransaminase- und Bilirubinwerte während der Behandlung, insbesondere bei Patienten, die Symptome entwickeln, die auf eine Leberfunktionsstörung hindeuten, wie Ermüdung, Übelkeit, Erbrechen, abdominaler Schmerz oder Druckschmerz im rechten oberen Quadranten, Fieber, Ausschlag, Anorexie oder Ikterus und/oder Eosinophilie. Erwägen Sie eine zusätzliche Überwachung, wenn Cenrifki zusammen mit anderen potenziell hepatotoxischen Arzneimitteln angewendet wird. Unterbrechen Sie die Behandlung bei Verdacht auf einen durch Tolebrutinib verursachten arzneimittelbedingten Leberschaden (DILI). Ist ein durch Tolebrutinib verursachter Leberschaden unwahrscheinlich, da eine andere Ursache vermutet wird, kann eine Wiederaufnahme der Therapie erwogen werden, sobald die ALT- oder AST-Werte unter 1,5-fach ULN sinken. Die Behandlung ist auszusetzen oder dauerhaft abzusetzen, wenn keine alternativen Ursachen für den arzneimittelbedingten Leberschaden identifiziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Alle Angehörigen der Gesundheitsberufe müssen mit den vorhandenen Schulungsmaterialien zum Management des Risikos eines arzneimittelbedingten Leberschadens, einschließlich der Überwachung der Leberfunktion, vertraut sein. Der verschreibende Arzt muss allen Patienten/Pflegepersonen den Patientenleitfaden aushändigen und sie über die Wichtigkeit der Einhaltung der festgelegten Laborkontrollen, über Anzeichen und Symptome eines arzneimittelbedingten Leberschadens (DILI) aufklären und darüber, was zu tun ist, wenn sie Anzeichen eines DILI bemerken. Der verschreibende Arzt muss die Patienten auch darüber informieren, dass die Packung eine Patientenkarte enthält und die Patienten diese Karte während der gesamten Behandlungsdauer immer mit sich tragen müssen, um sie jederzeit anderen an ihrer Behandlung beteiligten Angehörigen der Gesundheitsberufe vorlegen zu können.

### Infektionen

Tolebrutinib kann dazu führen, dass Patienten anfälliger für Infektionen sind. Patienten mit aktiven akuten oder chronischen Infektionen, einschließlich opportunistischer Infektionen, dürfen die Behandlung erst beginnen, wenn die Infektion abgeklungen ist. Die Patienten sind auf Anzeichen und Symptome einer Infektion zu überwachen, umgehend zu untersuchen und angemessen zu behandeln. Wenn ein Patient eine schwerwiegende Infektion entwickelt, muss eine Unterbrechung der Behandlung mit Tolebrutinib in Betracht gezogen werden und vor der Wiederaufnahme der Therapie sollten Nutzen und Risiko neu bewertet werden. Tolebrutinib ist kontraindiziert für Patienten mit schwerer Immundefizienz, Knochenmarkserkrankungen oder schweren, unkontrollierten, aktiven Infektionen (siehe Abschnitt 4.3).

### Gleichzeitige Anwendung von Immunsuppressiva

Die Sicherheit bei gleichzeitiger Anwendung von Immunsuppressiva mit Tolebrutinib wurde nicht untersucht. Es wurden jedoch höhere Infektionsraten beobachtet, wenn Tolebrutinib gleichzeitig mit Immunsuppressiva, einschließlich Corticosteroiden, angewendet wurde. Bei der gleichzeitigen Anwendung anderer immunsuppressiver Arzneimittel mit Tolebrutinib ist Vorsicht geboten. Die vorhandenen Daten lassen keine Schlussfolgerung zu, ob eine gleichzeitige Anwendung von Corticosteroiden zur symptomatischen Behandlung von Schüben mit einem erhöhten Infektionsrisiko assoziiert ist (siehe Abschnitt 4.5).

### Impfungen

Die Sicherheit einer Immunisierung mit attenuierten Lebendimpfstoffen oder Lebendimpfstoffen nach einer Behandlung mit Tolebrutinib wurde nicht untersucht. Die Anwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen oder Lebendimpfstoffen kann jedoch ein Infektionsrisiko bergen und muss daher vermieden werden. Falls attenuierte Lebendimpfstoffe oder Lebendimpfstoffe erforderlich sind, sollten diese mindestens 2 Monate vor Beginn der Behandlung mit Tolebrutinib verabreicht werden. Aufgrund seines Wirkmechanismus auf die B-Zell-Funktion kann Tolebrutinib die Immunantwort auf Totimpfstoffe beeinträchtigen. Wenn möglich, sollten alle altersgerechten Impfungen mit einem Totimpfstoff gemäß den aktuellen Impfeempfehlungen vor Beginn der Behandlung mit Tolebrutinib abgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.5).

## Hämorrhagien

Bei mit Tolebrutinib behandelten Patienten wurden hämorrhagische Ereignisse berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die am häufigsten berichteten Blutungsereignisse waren mukokutane Manifestationen, einschließlich Petechien, Kontusionen, erhöhte Neigung zu blauen Flecken und starke Menstruationsblutungen. In den meisten Fällen war der Verlauf mild. Es wurden keine Blutungsereignisse im Zusammenhang mit einer Thrombozytopenie beobachtet. Überwachen Sie die Patienten auf Anzeichen und Symptome von Blutungen, einschließlich Petechien, blauen Flecken und ungewöhnlichen Blutungen. Bei Patienten mit Blutgerinnungsstörungen, bekannter Thrombozytenfunktionsstörung, Thrombozytenzahlen unter 150 000/ $\mu$ l oder bei gleichzeitiger Anwendung von Tolebrutinib mit Antikoagulanzen, Thrombozytenaggregationshemmern oder anderen Arzneimitteln, die das Blutungsrisiko erhöhen können, ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5). Kann eine gleichzeitige Anwendung nicht vermieden werden, ist häufiger auf Anzeichen und Symptome von Blutungen zu kontrollieren. Bei der Planung chirurgischer Eingriffe sollten Nutzen und Risiken einer Unterbrechung der Tolebrutinib-Behandlung für 3 bis 7 Tage sowohl vor als auch nach dem Eingriff abgewogen werden, unter Berücksichtigung der Art des Eingriffs und des Blutungsrisikos. Je nach Schweregrad der Blutung ist die Behandlung mit Tolebrutinib zu unterbrechen oder abzusetzen und eine geeignete symptomatische Behandlung einzuleiten.

## Malignome

Basierend auf den Erfahrungen aus klinischen Studien scheint unter Tolebrutinib kein erhöhtes Malignitätsrisiko zu bestehen. Bei mit BTK-Inhibitoren behandelten onkologischen Patienten wurden jedoch sekundäre Primärmalignome berichtet, wobei nicht melanozytäre Hauttumoren am häufigsten auftraten.

## Vorhofflimmern/Vorhofflattern

Bei mit Tolebrutinib behandelten Patienten wurde Vorhofflimmern/Vorhofflattern berichtet. Patienten mit einer Vorgeschichte von Herzrhythmusstörungen, insbesondere Vorhofflimmern/Vorhofflattern, sowie Patienten mit Risikofaktoren für die Entwicklung von Vorhofflimmern (wie Herzinsuffizienz oder Hypertonie) können ein erhöhtes Risiko haben. Anzeichen und Symptome von Vorhofflimmern/Vorhofflattern, einschließlich Herzklopfen, Schwindel, Kurzatmigkeit oder Brustbeschwerden, sind zu überwachen und entsprechend zu behandeln.

## Suizidgedanken und suizidales Verhalten

Ein kausaler Zusammenhang zwischen der Behandlung mit Tolebrutinib und einem erhöhten Risiko für Suizidgedanken und suizidales Verhalten konnte nicht festgestellt werden, jedoch wurden Fälle von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten bei Patienten berichtet, die Tolebrutinib erhielten. Patienten und Pflegepersonen sollten angewiesen werden, auf ungewöhnliche Stimmungs- oder Verhaltensänderungen oder das Auftreten von Suizidgedanken, suizidalem Verhalten oder Gedanken an Selbstverletzung zu achten und solche Symptome unverzüglich dem Arzt mitzuteilen.

## Wechselwirkungen mit moderaten oder starken CYP2C8-Inhibitoren

Es ist davon auszugehen, dass die Anwendung von Arzneimitteln, die die Aktivität von CYP2C8 hemmen, zu erhöhten Spiegeln von Tolebrutinib und verringerten Spiegeln des aktiven Metaboliten M2 führt. Als Vorsichtsmaßnahme sollte die gleichzeitige Anwendung von moderaten oder starken CYP2C8-Inhibitoren mit Tolebrutinib vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

## Wechselwirkungen mit moderaten oder starken CYP3A/2C8-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von Tolebrutinib mit moderaten oder starken CYP3A/2C8-Induktoren sollte vermieden werden. Wenn ein moderater oder starker CYP3A/2C8-Induktor kurzfristig (< 2 Wochen) angewendet werden muss, kann die Behandlung mit Tolebrutinib fortgesetzt werden. Die Wirkung von Tolebrutinib kann während dieser Zeit vermindert sein (siehe Abschnitt 4.5).

## Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

### Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Tolebrutinib wird hauptsächlich durch CYP2C8 und in geringerem Maße durch CYP3A4 metabolisiert. Der aktive Metabolit M2 wird aus Tolebrutinib ausschließlich über CYP2C8 gebildet und hauptsächlich durch CYP3A4/5 und in geringerem Maße durch CYP2D6 metabolisiert.

### Starke oder moderate CYP2C8-Inhibitoren

Im Vergleich zu einer Einzelgabe von Tolebrutinib im nicht nüchternen Zustand führte die gleichzeitige Anwendung eines starken CYP2C8-Inhibitors (Gemfibrozil 600 mg zweimal täglich) zur Erhöhung der AUC und  $C_{\max}$  von Tolebrutinib um das 8,4-Fache bzw. 5,4-Fache, während die AUC und  $C_{\max}$  von M2 um das 25- bzw. 50-Fache sanken. Die klinische Relevanz dieser Wechselwirkung ist ungewiss. Als Vorsichtsmaßnahme sollte die gleichzeitige Anwendung starker CYP2C8-Inhibitoren (z. B. Gemfibrozil) oder moderater CYP2C8-Inhibitoren (z. B. Deferasirox, Letermovir, Selpercatinib) mit Tolebrutinib vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten mit bekannter stark verminderter CYP2C8-Aktivität (*CYP2C8 poor metabolisers*) ist aufgrund potenzieller Änderungen der Exposition gegenüber Tolebrutinib und M2 Vorsicht geboten.

### Starke oder moderate CYP3A/2C8-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung eines starken CYP3A/2C8-Induktors (Rifampicin 600 mg einmal täglich) senkte bei gesunden Probanden sowohl die AUC als auch die  $C_{\max}$  von Tolebrutinib um das 6,2-Fache, während die AUC und  $C_{\max}$  von M2 um das 2,4-Fache bzw. 1,9-Fache sanken. Der moderate CYP3A/2C8-Induktor Efavirenz kann ebenfalls die Exposition gegenüber Tolebrutinib und dem Metaboliten M2 verringern. Die gleichzeitige Anwendung von Tolebrutinib mit starken CYP3A/2C8-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin, Johanniskraut) oder moderaten CYP3A/2C8-Induktoren (z. B. Bosentan, Efavirenz, Etravirin, Nafcillin) ist zu vermeiden. Wenn ein moderater oder starker CYP3A/2C8-Induktor kurzfristig (< 2 Wochen) angewendet werden muss, kann die Behandlung mit Tolebrutinib fortgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

### Immunsuppressiva

Vorsicht ist geboten bei der gleichzeitigen Anwendung von Tolebrutinib mit anderen immunsuppressiven Arzneimitteln (z. B. Corticosteroide bei Langzeitanwendung, nicht biologische und biologische krankheitsmodifizierende Antirheumatika [DMARDs], Mycophenolatmofetil, Cyclophosphamid, Azathioprin) (siehe Abschnitt 4.4).

## Impfungen

Die Sicherheit einer Immunisierung mit abgeschwächten Lebendimpfstoffen oder Lebendimpfstoffen (z. B. Varizella-Zoster-, orale Polio-, nasale Influenza-Impfstoffe) nach einer Behandlung mit Tolebrutinib wurde nicht untersucht und muss aufgrund des potenziellen Infektionsrisikos vermieden werden. Die Wirksamkeit von Totimpfstoffen kann während der Behandlung mit Tolebrutinib vermindert sein (siehe Abschnitt 4.4).

## Thrombozytenaggregationshemmer oder Antikoagulanzen

Aufgrund des Risikos von Blutungsereignissen ist Vorsicht geboten bei der gleichzeitigen Anwendung von Tolebrutinib mit Antikoagulanzen (z. B. Warfarin, Heparin, Apixaban, Rivaroxaban, Edoxaban) oder Thrombozytenaggregationshemmern (z. B. Clopidogrel, Ticagrelor, Prasugrel). Kann eine gleichzeitige Anwendung nicht vermieden werden, ist häufiger auf Anzeichen und Symptome von Blutungen zu kontrollieren (siehe Abschnitt 4.4).

## Substrate von Transportproteinen

Tolebrutinib hat *in vitro* das Potenzial gezeigt, die Transportproteine P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2 und MATE1 zu hemmen. Es besteht ein mögliches Risiko für Arzneimittelwechselwirkungen, daher ist Vorsicht geboten bei gleichzeitiger Anwendung von Tolebrutinib mit P-gp-, BCRP-, OATP1B1-, OATP1B3-, OCT1-, OCT2- oder MATE1-sensitiven Substraten mit enger therapeutischer Breite (z. B. Digoxin, Ciclosporin, Tacrolimus).

## Starke CYP3A-Inhibitoren

Bei gleichzeitiger Anwendung mit einem starken CYP3A-Inhibitor (Itraconazol 200 mg täglich) wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Tolebrutinib beobachtet. Die gleichzeitige Anwendung von Tolebrutinib 60 mg mit Itraconazol (200 mg einmal täglich über 4 Tage) erhöhte unter nicht nüchternen Bedingungen die AUC und  $C_{max}$  von Tolebrutinib um das 1,88-Fache sowie die AUC und  $C_{max}$  des Metaboliten M2 um das 1,78-Fache. Bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren ist keine Dosisanpassung von Tolebrutinib erforderlich.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Tolebrutinib bei Schwangeren vor. Bei Kaninchen passierten Tolebrutinib und/oder seine Metaboliten die Plazenta. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität. Es liegen jedoch unzureichende Informationen zur embryofetalen Entwicklung bezüglich des aktiven Metaboliten M2 vor, daher kann ein Risiko für das ungeborene Kind nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 5.3). Eine Anwendung von Cenrifki während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

### Stillzeit

Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Tolebrutinib oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das gestillte Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung aus-/abgesetzt werden soll. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Mutter zu berücksichtigen.

## Fertilität

Die Auswirkungen von Cenrifki auf die Fertilität beim Menschen sind nicht bekannt. Tierexperimentelle Studien mit Tolebrutinib und seinem Metaboliten M2 zeigten keine nachteiligen Auswirkungen auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Cenrifki hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind COVID-19 (25,5 %) und Infektionen der oberen Atemwege (16,9 %) (siehe Abschnitt 4.4). Die häufigste schwerwiegende Nebenwirkung war COVID-19-Lungenentzündung (1,1 %).

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In der nachfolgenden Tabelle 2 sind die in klinischen Studien berichteten Nebenwirkungen aufgeführt. Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeitskategorien aufgelistet. Die Häufigkeiten sind definiert als sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), sehr selten ( $< 1/10\ 000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

**Tabelle 2: Nebenwirkungen**

<b>Systemorganklasse nach MedDRA</b>	<b>Sehr häufig</b>	<b>Häufig</b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	COVID-19 <sup>1</sup> Infektionen der oberen Atemwege <sup>1</sup>	Influenza Infektionen der unteren Atemwege und der Lunge <sup>1</sup>
<b>Gefäßerkrankungen</b>		Erhöhte Neigung zu blauen Flecken <sup>2</sup> Petechien Kontusion
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>		Abdominalschmerz <sup>1</sup>
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>		Starke Menstruationsblutung <sup>2</sup>
<b>Untersuchungen</b>		Alanin-Aminotransferase (ALT) erhöht <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Umfasst mehrere bevorzugte Begriffe.

<sup>2</sup> Gepoolte Daten aus den klinischen Studien EFC16645 (HERCULES), EFC16033 (GEMINI I) und EFC16034 (GEMINI II).

<sup>3</sup> ALT über 3-fach ULN.

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

##### Arzneimittelbedingter Leberschaden (DILI)

In der pivotalen Studie EFC16645 (HERCULES) wurden ALT-Erhöhungen über das 3-Fache der oberen Normgrenze (ULN) bei 4,0 % der mit Tolebrutinib behandelten Patienten und bei 1,6 % der mit Placebo behandelten Patienten beobachtet. Von den 754 mit Tolebrutinib behandelten Patienten zeigten 0,5 % ALT-Erhöhungen über das 20-Fache der ULN und 0,3 % wiesen ALT-Erhöhungen über das 3-Fache der ULN mit gleichzeitiger Erhöhung des Bilirubinwerts über das 2-Fache der ULN auf,

alle ohne alternative Ursachen für DILI und alle traten innerhalb von drei Monaten nach Beginn der Behandlung mit Tolebrutinib auf. Bei der Mehrheit der Patienten normalisierten sich die Leberenzymwerte nach dauerhaftem Absetzen von Tolebrutinib spontan ohne Folgeerscheinungen. Ein Patient entwickelte Leberversagen, das eine Lebertransplantation erforderlich machte, und verstarb anschließend aufgrund einer Posttransplantationskomplikation (siehe Abschnitt 4.4).

#### Infektionen

In der pivotalen Studie EFC16645 (HERCULES) traten bei 54,4 % der mit Tolebrutinib behandelten Patienten Infektionen auf, wobei 5,2 % schwere Infektionen (Grad 3 oder höher) berichtet wurden, im Vergleich zu mit Placebo (2,9 %) behandelten Patienten. Die häufigsten als Nebenwirkungen berichteten Infektionen waren COVID-19 (25,5 %) und Infektionen der oberen Atemwege (16,9 %). Bei der Mehrheit dieser Patienten kam es zum Abklingen der Symptome, ohne dass Tolebrutinib dauerhaft abgesetzt wurde. Allerdings trat ein tödlicher Fall von (bakterieller) Pneumonie bei einem behinderten Patienten im Rahmen einer verzögerten Behandlung auf, der 1,8 Jahre lang mit Tolebrutinib 60 mg behandelt worden war (siehe Abschnitt 4.4).

#### Petechien, erhöhte Neigung zu blauen Flecken, starke Menstruationsblutung, Kontusionen

In der pivotalen Studie EFC16645 (HERCULES) traten bei 2,7 % der mit Tolebrutinib behandelten Patienten Petechien auf, verglichen mit 0,3 % der mit Placebo behandelten Patienten. Bei 3,9 % der mit Tolebrutinib behandelten Patienten traten Kontusionen auf, verglichen mit 1,1 % der mit Placebo behandelten Patienten. In den klinischen Studien EFC16645 (HERCULES), EFC16033 (GEMINI I) und EFC16034 (GEMINI II) zeigten 1,5 % der mit Tolebrutinib behandelten Patienten eine erhöhte Neigung zu blauen Flecken, verglichen mit 0 % der mit Placebo und 0,3 % der mit Teriflunomid behandelten Patienten. Starke Menstruationsblutungen traten bei 1,7 % der mit Tolebrutinib behandelten Patientinnen auf, verglichen mit 0,3 % der mit Placebo und 1 % der mit Teriflunomid behandelten Patienten. 1 % der Patientinnen mit starken Menstruationsblutungen entwickelten zudem eine leichte bis mittelschwere Anämie. In den klinischen Studien standen keine der auftretenden Petechien, blauen Flecken, starken Menstruationsblutungen oder Kontusionen im Zusammenhang mit einer Thrombozytopenie. Die meisten Fälle waren leicht ausgeprägt. Von den Studien ausgeschlossen waren Patienten, die Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmer erhielten, Patienten mit signifikanten Blutungsereignissen innerhalb der letzten 6 Monate vor dem Screening, mit Blutgerinnungsstörungen, mit bekannter Thrombozytenfunktionsstörung, mit Thrombozytenzahlen unter 150 000/µl oder mit größeren Operationen innerhalb der letzten 4 Wochen vor dem Screening (siehe Abschnitt 4.4).

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

### **4.9 Überdosierung**

Cenrifki zeigte bei einer Dosierung von 240 mg täglich bis zu 14 Tage bei gesunden Erwachsenen eine gute Verträglichkeit. Anzeichen und Symptome einer Tolebrutinib-Überdosierung sind nicht bekannt und es gibt keine spezifische Behandlung im Falle einer Überdosierung. Bei Patienten, bei denen eine Überdosierung auftritt, sind eine engmaschige Überwachung und eine angemessene unterstützende Behandlung erforderlich.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, selektive Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AA62.

## Wirkmechanismus

Tolebrutinib ist in erster Linie ein Inhibitor der Bruton-Tyrosinkinase (BTK). Der genaue Mechanismus, durch den Tolebrutinib seine therapeutische Wirkung bei MS entfaltet, ist nicht vollständig aufgeklärt; es gibt jedoch Hinweise darauf, dass es die Aktivierung von B-Zellen, Makrophagen und Mikroglia in der Peripherie und im ZNS hemmt.

## Pharmakodynamische Wirkungen

Der mediane Steady State der BTK-Bindung in peripheren mononukleären Blutzellen hielt sich bei gesunden Probanden, die Tolebrutinib 60 mg/Tag zu einer Mahlzeit erhielten, über 24 Stunden bei über 90 %.

## Kardiale Elektrophysiologie

Die Wirkung von Tolebrutinib und des aktiven Metaboliten M2 auf das QTc-Intervall wurde mittels Modellierung des Zusammenhangs zwischen Konzentration und QTc-Intervall unter Verwendung von Daten aus einer Phase-1-Studie mit qualitativ hochwertigen EKG-Aufzeichnungen bewertet. Bei Einzeldosen von bis zu 300 mg Tolebrutinib zeigten sich keine Auswirkungen auf das QTc-Intervall oder andere EKG-Parameter.

## Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Tolebrutinib bei der sekundär progredienten Multiplen Sklerose (SPMS) wurde in der pivotalen Studie EFC16645 (HERCULES) untersucht, einer randomisierten, doppelblinden, zweiarmigen, placebokontrollierten, multizentrischen, ereignisgesteuerten Parallelgruppenstudie mit variabler Behandlungsdauer von circa 24 bis 48 Monaten bei Erwachsenen.

Insgesamt wurden 1 131 Patienten im Verhältnis 2 : 1 randomisiert, um entweder Tolebrutinib 60 mg täglich (n = 754) oder ein entsprechendes Placebo täglich (n = 377) zu erhalten. Alle Patienten (im Alter von 18 bis einschließlich 60 Jahren) hatten eine frühere Diagnose von schubförmig remittierender Multipler Sklerose (*Relapsing Remitting Multiple Sclerosis*, RRMS), eine aktuelle Diagnose von SPMS, dokumentierte Hinweise auf eine Behinderungsprogression während der 12 Monate vor dem Screening, einen Baseline-Score auf der *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) von 3 bis 6,5 und keine klinischen Schübe seit mindestens 24 Monaten. Es erfolgte kein Ausschluss von Patienten aufgrund von MRT-Aktivitäten zu Studienbeginn. Patienten mit ALT, AST, Gesamtbilirubin über 1,5-fach ULN (sofern nicht aufgrund eines Gilbert-Syndroms oder einer nicht leberbezogenen Erkrankung) oder alkalische Phosphatase über 2-fach ULN wurden ausgeschlossen. Neurologische Untersuchungen wurden alle 12 Wochen und zum Zeitpunkt eines vermuteten Schubs durchgeführt. MRT-Untersuchungen des Gehirns wurden zu Studienbeginn, nach 6, 12, 18, 24 und 36 Monaten sowie anschließend jährlich bis zum Ende der Studie durchgeführt.

Die demografischen und krankheitsbezogenen Baseline-Charakteristika waren zwischen den beiden Behandlungsgruppen ausgeglichen. Zu Studienbeginn betrug das Durchschnittsalter der Patienten 48,9 Jahre; 61,5 % waren weiblich. Die mediane Dauer seit dem Auftreten der ersten RRMS-Symptome lag bei 16,2 Jahren und der mittlere EDSS-Wert betrug 5,5. Zu Studienbeginn wiesen 12,7 % der Patienten eine oder mehrere Gadolinium-anreichernde T1-Läsionen auf.

Der primäre Endpunkt war die Zeit bis zum Einsetzen der bestätigten Behinderungsprogression (*Confirmed Disability Progression*, CDP) nach 6 Monaten. Als Behinderungsprogression wurde eine Zunahme von 1,0 oder mehr Punkten gegenüber dem EDSS-Baseline-Score definiert, wenn dieser 5,0 oder weniger betrug, oder von 0,5 oder mehr Punkten, wenn dieser über 5,0 lag. Die Behinderungsprogression galt als bestätigt, wenn die Zunahme des EDSS-Scores im Rahmen einer planmäßigen Untersuchung mindestens 6 Monate nach der erstmaligen Dokumentation einer neurologischen Verschlechterung festgestellt wurde und sowohl bei der EDSS-Beurteilung zu Beginn als auch bei deren Bestätigung in den vorangegangenen 90 Tagen keine Schübe aufgetreten waren.

Weitere Endpunkte umfassten neue oder sich vergrößernde T2-hyperintense Läsionen, eine nach 3 Monaten bestätigte Verzögerung der Behinderungsprogression, eine nach 6 Monaten bestätigte Verbesserung der Behinderung (*Confirmed Disability Improvement*, CDI) und eine seit mindestens 3 Monaten bestätigte 20%ige Zunahme im *Timed 25-Foot Walk Test* (T25-FW) und im *9-Hole Peg Test* (9-HPT).

Basierend auf einer Ereigniszeitanalyse war das Risiko einer nach 6 Monaten bestätigten Behinderungsprogression (CDP) bei Patienten, die mit Tolebrutinib behandelt wurden, um 31 % signifikant gesenkt im Vergleich zu Patienten, die Placebo erhalten hatten (siehe Abbildung 1). Tolebrutinib reduzierte ebenfalls signifikant das Risiko einer nach 3 Monaten bestätigten Behinderungsprogression (CDP) um 24 %. Die MRT-Analyse zeigte, dass Patienten, die mit Tolebrutinib behandelt wurden, eine signifikante Reduktion von 38 % der adjustierten mittleren Anzahl neuer und/oder sich vergrößernder T2-hyperintenser Läsionen pro Jahr im Vergleich zu Patienten aufwiesen, die mit Placebo behandelt wurden. Insgesamt erreichten die Ergebnisse des sekundären Endpunkts „Zeit bis zum Einsetzen einer anhaltenden 20%igen Verbesserung im 9-HPT“ keine statistische Signifikanz, der sekundären Endpunkte „Zeit bis zum Einsetzen einer anhaltenden 20%igen Verbesserung im T25-FW über mindestens 3 Monate“ und „bestätigte Verbesserung der Behinderung (CDI) nach 6 Monaten“ keine formale statistische Signifikanz, basierend auf einer vorab festgelegten hierarchischen Testreihenfolge.

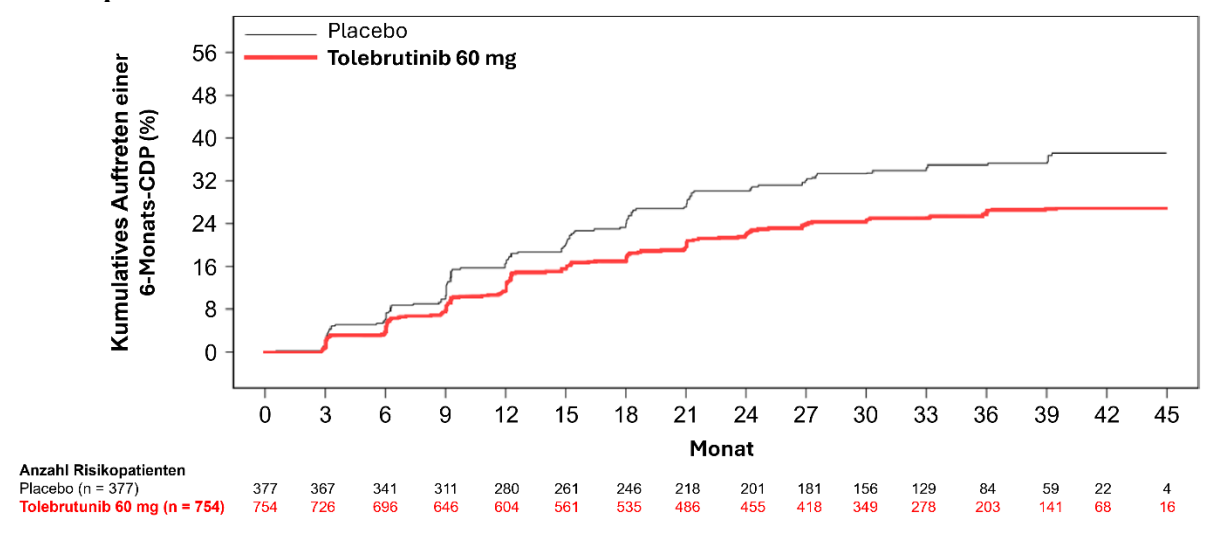
Detailliertere Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 3 aufgeführt und als Kaplan-Meier-Kurven für die nach 6 Monaten bestätigten Behinderungsprogression (CDP) in Abbildung 1 dargestellt.

**Tabelle 3: Klinische und MRT-Endpunkte bei Erwachsenen mit SPMS in der Studie EFC16645 (HERCULES)**

	<b>Tolebrutinib 60 mg täglich N = 754</b>	<b>Placebo N = 377</b>
<b>Klinische Ergebnisse</b>		
Bestätigte Behinderungsprogression (CDP) nach 6 Monaten, Anteil Patienten	22,6 %	30,7 %
Hazard Ratio (95%-KI)	0,69 (0,55; 0,88)*	
Bestätigte Behinderungsprogression (CDP) nach 3 Monaten, Anteil Patienten	27,6 %	34,2 %
Hazard Ratio (95%-KI)	0,76 (0,61; 0,94)*	
Anhaltende 20%ige Zunahme im 9-HPT über mindestens 3 Monate, Anteil Patienten	19,0 %	19,6 %
Hazard Ratio (95%-KI)	0,97 (0,74; 1,29)	
Anhaltende 20%ige Zunahme im T25-FW über mindestens 3 Monate, Anteil Patienten	41,1 %	49,6 %
Hazard Ratio (95%-KI)	0,77 (0,64; 0,92)	
Bestätigte Verbesserung der Behinderung (CDI) nach 6 Monaten, Anteil Patienten	8,6 %	4,5 %
Hazard Ratio (95%-KI)	1,88 (1,10; 3,21)	
<b>MRT-Endpunkt</b>		
Neue und/oder sich vergrößernde T2-hyperintense Läsionen pro Jahr	1,8	2,9
Relatives Risiko (95%-KI)	0,62 (0,43; 0,90)*	

\* Statistisch signifikant unter Berücksichtigung der Multiplizität

**Abbildung 1: Studie EFC16645 (HERCULES) – Kaplan-Meier-Kurve der kumulativen Inzidenzrate des Auftretens einer bestätigten Behinderungsprogression (CDP) nach 6 Monaten – ITT-Population**



Tolebrutinib zeigte einen Gesamtnutzen hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten einer über 6 Monate bestätigten Behinderungsprogression (CDP) bei Patienten mit oder ohne Gd-anreichernden T1-Läsionen vor Therapiebeginn, trotz numerischer Unterschiede im Ausmaß der erzielten Behandlungseffekte. Tolebrutinib zeigte im Vergleich zu Placebo einen numerisch größeren Behandlungseffekt auf die Zeit bis zum Auftreten einer nach 6 Monaten bestätigten Behinderungsprogression in der Subgruppe von Patienten mit Gd-anreichernden T1-Läsionen (d. h. aktive SPMS) (n = 142) vor Therapiebeginn (Risikoreduktion 65 %, HR 0,35 [95-%-KI 0,18; 0,66]) im Vergleich zu der Subgruppe von Patienten ohne Gd-anreichernden Läsionen (d. h. nicht aktive SPMS) (n = 989) vor Therapiebeginn (Risikoreduktion 22 %, HR 0,78 [95-%-KI 0,60; 1,01]).

Bei den Studien EFC16033 (GEMINI I) und EFC16034 (GEMINI II) handelte es sich um randomisierte, doppelblinde, aktiv gegen Teriflunomid kontrollierte Studien im Double-Dummy-Design bei Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS). Etwa 99 % der eingeschlossenen Patienten wurden mit schubförmig remittierender MS (RRMS) diagnostiziert und etwa 1 % mit sekundär progredienter MS (SPMS). Beide Studien erreichten ihr primäres Ziel nicht, eine signifikante Verbesserung der annualisierten Schubraten (*Annualised Relapse Rates*, ARR) im Vergleich zu Teriflunomid zu zeigen. Eine präspezifizierte Analyse der gepoolten Daten aus beiden Studien zeigte für Tolebrutinib eine relative Risikoreduktion von 29 % hinsichtlich der bestätigten Verschlechterung der Behinderung (*Confirmed Disability Worsening*, CDW) nach 6 Monaten im Vergleich zu Teriflunomid (Hazard Ratio = 0,71 [95-%-KI 0,53; 0,95]), wobei es sich bei 77,9 % dieser Ereignisse um eine schubunabhängige Progression (*Progression Independent of Relapse Activity*, PIRA) handelte, die durch die Abwesenheit bestätigter Schübe innerhalb von 90 Tagen vor oder nach Beginn der Behinderungsverschlechterung definiert war.

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Tolebrutinib eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen für die Behandlung von Multipler Sklerose gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bez. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Die Pharmakokinetik von Tolebrutinib wurde an gesunden Probanden und MS-Patienten untersucht. Die mittleren maximalen Plasmakonzentrationen ( $C_{max}$ ) und AUC-Werte von Tolebrutinib stiegen bei Dosen zwischen 5 und 60 mg überproportional zur Dosis an, waren aber bei Dosen zwischen 60 und 300 mg annähernd dosisproportional. Bei der empfohlenen Dosis von 60 mg täglich zu einer Mahlzeit betragen die mittlere Steady-State-Konzentration (%-Variationskoeffizient [CV]) und die maximale

Plasmakonzentration ( $C_{\max}$ ) für Tolebrutinib 29,6 (60 %) ng•h/ml bzw. 9,94 (62 %) ng/ml und für den Metaboliten M2 84,6 (62 %) ng•h/ml bzw. 27,5 (59 %) ng/ml. Der Metabolit M2 zirkuliert mit einer 2,4- bis 6,5-fach höheren Exposition als die Ausgangsverbindung und weist im nanomolaren Bereich eine ähnliche Potenz wie Tolebrutinib auf, eine kovalente Bindung mit der BTK einzugehen.

### Resorption

Die absolute orale Bioverfügbarkeit von Tolebrutinib nach einer oralen Einzeldosis von 60 mg zu einer Mahlzeit betrug 10,3 % und war damit im Vergleich zum nüchternen Zustand um das 2-Fache erhöht. Die Einnahme einer einzelnen 60-mg-Dosis im nicht nüchternen Zustand führte zu einem Anstieg der Exposition gegenüber Tolebrutinib um das 1,77-Fache, ohne dass sich die Exposition gegenüber dem Metaboliten M2 erhöhte. Die mediane Zeit bis zum Erreichen der  $C_{\max}$ -Werte von Tolebrutinib und M2 betrug bei allen untersuchten Populationen etwa 1,3 Stunden.

### Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Tolebrutinib im Steady State betrug etwa 255 l. Die ungebundene Fraktion von Tolebrutinib und M2 *in vitro* lag zwischen 11,1 % und 12,5 % bzw. zwischen 8,65 % und 38 %. Bei gesunden Probanden sind Tolebrutinib und der Metabolit M2 in der Zerebrospinalflüssigkeit (*Cerebrospinal Fluid*, CSF) nachweisbar, mit einem mittleren CSF/Plasma-Verhältnis von bis zu 1,16 bzw. 0,45.

### Biotransformation

Tolebrutinib wird hauptsächlich durch CYP2C8 und in geringerem Maße durch CYP3A4 metabolisiert. Der Metabolit M2 wird aus Tolebrutinib ausschließlich über CYP2C8 gebildet und hauptsächlich durch CYP3A4/5 und in geringerem Maße durch CYP2D6 metabolisiert. M2 zirkuliert mit einer 2,4- bis 6,5-fach höheren Exposition als die Ausgangsverbindung und weist im nanomolaren Bereich eine ähnliche Potenz wie Tolebrutinib auf, eine kovalente Bindung mit der BTK einzugehen.

### Elimination

Nach Einzeldosen bis zu 300 mg und wiederholten Dosen von bis zu 240 mg waren die terminalen Halbwertszeiten für Tolebrutinib und M2 vergleichbar (4,4 bis 7,8 Stunden) und variierten nicht in Abhängigkeit von der Dosis nach einmaliger und wiederholter täglicher Gabe, wobei keine messbare Akkumulation nach wiederholter Gabe auftrat.

### Ausscheidung

Nach einer Einzeldosis von 60 mg radioaktiv markiertem Tolebrutinib bei gesunden Probanden wurden über 90 % der Dosis innerhalb von 216 Stunden wiedergefunden, der Großteil (85 %) der Radioaktivität innerhalb von 72 Stunden. 78 % der Dosis wurden in den Fäzes, 14 % im Urin wiedergefunden. Unverändertes Tolebrutinib entsprach 3,8% der radioaktiv markierten ausgeschiedenen Dosis in den Fäzes und war im Urin nicht vorhanden.

### Merkmale bei bestimmten Patientengruppen

#### *Geschlecht, Körpergewicht, ethnische Herkunft und ältere Patienten*

Basierend auf deskriptiver Statistik der beobachteten pharmakokinetischen Konzentrationen bei Patienten hatten Geschlecht, Alter (zwischen 18 und 76 Jahren), Körpergewicht (zwischen 37 und 143 kg) und ethnische Herkunft keinen bedeutenden Einfluss auf die Pharmakokinetik von Tolebrutinib.

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Nach einmaliger oraler Gabe von 60 mg Tolebrutinib unter nicht nüchternen Bedingungen bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (GFR unter 30 ml/min), die keine Dialyse benötigten, lagen die Werte für  $C_{\max}$  und AUC des gesamten sowie des ungebundenen Tolebrutinib in dieser

Patientengruppe geringfügig höher ( $\leq 1,6$ -fach) als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Die  $C_{\max}$ -Werte des gesamten und ungebundenen M2 waren ähnlich und die AUC-Werte waren geringfügig höher ( $\leq 1,2$ -fach). Es liegen sehr begrenzte Daten zu Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung vor. Tolebrutinib wurde bei dialysepflichtigen Patienten nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

#### Eingeschränkte Leberfunktion

Nach einmaliger oraler Gabe von 60 mg Tolebrutinib unter nicht nüchternen Bedingungen bei Probanden mit leichter Leberfunktionsstörung waren die AUC-Werte von Gesamt- sowie ungebundenem Tolebrutinib und M2 vergleichbar (zwischen 0,87-fach und 1,26-fach). Es wurden keine formalen Studien zur Untersuchung der Auswirkungen einer mittelschweren oder schweren Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Tolebrutinib durchgeführt. Tolebrutinib ist kontraindiziert bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung und bei Patienten mit einem Serumwert vor Therapiebeginn von ALT oder AST von mehr als 1,5-fach ULN, der alkalischen Phosphatase von mehr als 2-fach ULN (es sei denn, dies ist auf eine stabile chronische Lebererkrankung zurückzuführen) oder des Gesamtbilirubins von mehr als 1,5-fach ULN (es sei denn, dies ist auf das Gilbert-Syndrom oder eine nicht leberbezogene Erkrankung zurückzuführen) (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4).

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

#### Toxizität bei wiederholter Gabe

Bei Ratten wurde im Rahmen der 6-monatigen Toxizitätsstudie mit oraler Verabreichung von Tolebrutinib eine dosislimitierende Toxizität beobachtet, bestehend aus Auswirkungen auf das Immunsystem (verminderte Antigenreaktion und erhöhte Anfälligkeit für rektale Parasiten), Blutungen in verschiedenen Geweben und Organen (einschließlich intraokularer Blutungen) und Hautläsionen. Mikroskopische Befunde in der Bauchspeicheldrüse (Fibrose, chronische Entzündung und Blutungen) korrelierten mit der speziesspezifischen Pankreastoxizität von BTK-Inhibitoren bei Ratten. Generell zeigten sich toxische Wirkungen bei der niedrigsten verabreichten Dosis, entsprechend dem 23- bzw. 29-Fachen der Steady-State-AUC bei der maximal empfohlenen Humandosis bei männlichen bzw. weiblichen Ratten.

Eine mit Tolebrutinib vergleichbare Toxizität wurde bei Ratten in einer separaten 6-monatigen Toxizitätsstudie mit oraler Verabreichung des Metaboliten M2 bei der niedrigsten verabreichten Dosis beobachtet, entsprechend dem 6- bzw. 12-Fachen der M2-AUC im Steady State bei der für Tolebrutinib maximal empfohlenen Humandosis bei männlichen bzw. weiblichen Ratten.

In der 2-jährigen Karzinogenitätsstudie mit Tolebrutinib bei Ratten traten Hämorrhagien, Hautläsionen, Auswirkungen auf das Immunsystem und Pankreasbefunde bei den niedrigsten verabreichten Dosen auf, entsprechend dem 1,2- und 4,4-Fachen der AUC im Steady State beim Menschen bei der maximal empfohlenen Humandosis bei männlichen bzw. weiblichen Ratten. Bei männlichen Ratten trat eine verminderte Überlebensrate bei dem 10-Fachen der AUC im Steady State bei der maximal empfohlenen Humandosis auf, was vornehmlich auf eine Euthanasie aufgrund von intraokularen Hämorrhagien zurückzuführen war. Insgesamt deuten diese Befunde darauf hin, dass eine langfristige Tolebrutinib-Behandlung den Expositionsgrenzwert für toxische Wirkungen in den klinisch relevanten Bereich zu senken scheint.

In der 9-monatigen Toxizitätsstudie zu Tolebrutinib bei Hunden wurde ab dem 15-Fachen der AUC im Steady State bei der maximal empfohlenen Humandosis eine nicht nachteilige, erhöhte Blutungsneigung in mehreren Organen beobachtet.

#### Genotoxizität und karzinogenes Potenzial

Basierend auf konventionellen *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien zeigten Tolebrutinib und sein Metabolit M2 kein genotoxisches oder karzinogenes Potenzial.

## Reproduktionstoxizität

Bei Ratten und Kaninchen wurden bei Expositionen, die ausreichend über der menschlichen Exposition lagen (> 100-Faches der AUC im Steady State bei der maximal empfohlenen Humandosis) keine Wirkungen von Tolebrutinib auf die Reproduktion, die embryofetale sowie die prä- und postnatale Entwicklung beobachtet.

Jedoch wurde bei klinisch relevanter Exposition des M2-Metaboliten in der embryofetalen Entwicklungsstudie von Tolebrutinib bei Kaninchen (< 1,3-Faches der AUC im Steady State bei der maximal empfohlenen Humandosis von Tolebrutinib) eine dosisabhängige, unvollständige Ossifikation des Zungenbeins festgestellt. Die Relevanz für den Menschen ist unbekannt.

In Fertilitäts- oder prä- und postnatalen Entwicklungsstudien bei Ratten wurden nach direkter oraler Verabreichung keine biologisch bedeutsamen Wirkungen des M2-Metaboliten bei klinisch relevanten Expositionen beobachtet.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern

Lactose-Monohydrat  
Mikrokristalline Cellulose  
Hypromellose  
Crospovidon Typ A  
Magnesiumstearat

#### Tablettenüberzug

Hypromellose  
Titandioxid  
Eisen(III)-hydroxid-oxid-Hydrat (E 172)  
Eisen(III)-oxid (E 172)  
Macrogol 400

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30 °C lagern.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Polyamid/Aluminium/Polyvinylchlorid-Aluminium-Blistertabletten in einer Blisterkarte (7 oder 28 Filmtabletten) und verpackt in einem Umkarton mit 7, 28 und 98 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 Avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Frankreich

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:

## **10. STAND DER INFORMATION**

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

## **A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

## **B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

## **C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

## **D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).
- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Markteinführung von Cenrifki in den einzelnen Mitgliedsstaaten stimmt der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) Inhalt und Format des Schulungsprogramms, einschließlich Kommunikationsmedien, Verteilungsmodalitäten und andere Aspekte des Programms mit der zuständigen nationalen Behörde ab.

Ziel des Schulungsprogramms ist es, das Risiko eines arzneimittelbedingten Leberschadens (*Drug-Induced Liver Injury*, DILI) zu minimieren.

Der MAH sorgt in allen Mitgliedsstaaten, in denen Cenrifki vertrieben wird, dafür, dass alle Ärzte/Angehörigen der Gesundheitsberufe und Patienten, die Cenrifki voraussichtlich verschreiben, abgeben oder anwenden werden, Zugang zum folgenden Schulungsmaterialien erhalten bzw. dieses ausgehändigt bekommen:

- Informationsmaterialien für Ärzte/Angehörige der Gesundheitsberufe
- Informationsmaterialien für Patienten

## **1. Schulungsmaterialien für Ärzte/Angehörige der Gesundheitsberufe:**

- Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels,
- Leitfaden für Ärzte.

### **1.1. Leitfaden für Ärzte:**

Der Leitfaden für Ärzte enthält die folgenden Kernelemente:

- Liste der Kontraindikationen.
- Relevante Informationen zum Risiko eines arzneimittelbedingten Leberschadens (*Drug-Induced Liver Injury*, DILI) sowie zum entsprechenden Monitoring und Management:
  - Hintergrund:
    - o In klinischen Studien der Phase 3 mit Tolebrutinib wurde klinisch signifikanter arzneimittelbedingter Leberschaden (DILI) berichtet, darunter der Fall eines Patienten, bei dem ein Leberversagen auftrat, das eine Lebertransplantation erforderlich machte, und der schließlich aufgrund einer Komplikation nach der Transplantation verstarb.
    - o Auftreten erhöhter Serum-Alanin-Aminotransferasewerte (ALT) in klinischen Studien, entsprechend den Informationen in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.
    - o Alle Fälle von ALT-Erhöhungen > 20-fach der oberen Normgrenze (*Upper Limit of Normal*, ULN) oder ALT-Erhöhungen > 3-fach ULN mit gleichzeitigen Bilirubin-Anstiegen > 2-fach ULN traten innerhalb von 12 Wochen nach Beginn der Behandlung mit Tolebrutinib auf.
    - o Begründung für die wöchentlichen Kontrollen während der ersten 12 Wochen.
  - Behandlungseinleitung:
    - o Bestimmen Sie die Serumtransaminase- und Gesamtbilirubinwerte vor Beginn der Behandlung mit Tolebrutinib, anschließend in den ersten 12 Wochen wöchentlich, in den Monaten 4 bis 12 monatlich und zwischen dem 12. und 24. Monat alle 6 Monate.
      - ~ Erwägen Sie eine zusätzliche Überwachung, wenn Tolebrutinib zusammen mit anderen potenziell hepatotoxischen Arzneimitteln angewendet wird.
  - Während der Behandlung:
    - o Befolgen Sie die empfohlenen Maßnahmen (einschließlich Therapieanpassungen) zum Management von erhöhten Transaminasewerten und Symptomen, die auf eine Leberfunktionsstörung hindeuten.
    - o Vermeidung der Anwendung von pflanzlichen Präparaten oder Nahrungsergänzungsmitteln mit potenziell leberschädigender Wirkung.
- Wichtige Informationen, die dem Patienten mitgeteilt werden müssen:
  - Händigen Sie den Patientenleitfaden an den Patienten aus und informieren Sie den Patienten darüber, dass die Packung eine Patientenkarte enthält, die der Patient während der gesamten Behandlung immer mit sich tragen muss.
  - Klären Sie den Patienten auf, wie wichtig die Bestimmung der Serumtransaminase- und Gesamtbilirubinwerte vor Beginn der Behandlung mit Tolebrutinib, in den ersten 12 Wochen wöchentlich, in den Monaten 4 bis 12 monatlich und zwischen dem 12. und 24. Monat alle 6 Monate sind.

- Informieren Sie den Patienten über Anzeichen und Symptome eines arzneimittelbedingten Leberschadens (DILI).
- Klären Sie den Patienten darüber auf, wie wichtig es ist, den verschreibenden Arzt im Falle erhöhter Leberenzymwerte umgehend zu informieren.
- Klären Sie den Patienten darüber auf, wie wichtig es ist, den verschreibenden Arzt bei Anzeichen eines arzneimittelbedingten Leberschadens (DILI) umgehend zu informieren.
- Weisen Sie den Patienten an, den verschreibenden Arzt im Falle eines versäumtem Leberfunktionstests umgehend zu informieren.
- Klären Sie den Patienten darüber auf, dass die Anwendung von pflanzlichen Präparaten oder Nahrungsergänzungsmitteln mit potenziell leberschädigender Wirkung während der Behandlung zu vermeiden ist.

## **2. Schulungsmaterialien für Patienten**

- Packungsbeilage
- Leitfaden für Patienten
- Patientenkarte

### **2.1. Leitfaden für Patienten:**

Der Leitfaden für Patienten enthält die folgenden Kernelemente:

- Eine Empfehlung, vor Beginn der Behandlung die Packungsbeilage und den Patientenleitfaden zu lesen.
- Eine Beschreibung des Risikos eines arzneimittelbedingten Leberschadens.
- Eine Beschreibung der Anzeichen und Symptome eines arzneimittelbedingten Leberschadens.
- Eine Beschreibung der empfohlenen Vorgehensweise bei Auftreten von Anzeichen und Symptomen eines arzneimittelbedingten Leberschadens.
- Bedeutung und Notwendigkeit der Überwachung der Serumtransaminase- und Gesamtbilirubinwerte vor Beginn der Behandlung mit Tolebrutinib, anschließend in den ersten 12 Wochen wöchentlich, in den Monaten 4 bis 12 monatlich und zwischen dem 12. und 24. Monat alle 6 Monate.
- Die Notwendigkeit den verschreibenden Arzt im Falle eines versäumtem Leberfunktionstests umgehend zu informieren.

### **2.2. Patientenkarte:**

Die Patientenkarte (in jeder Packung beiliegend, zusammen mit der Packungsbeilage) ist auf die Produktinformation abgestimmt und enthält die folgenden Kernelemente:

- Erinnern Sie den Patienten daran, dass Tolebrutinib schwerwiegende Leberprobleme verursachen kann und eine strikte Einhaltung der regelmäßigen Überwachung der Leberfunktionswerte erforderlich ist.
- Zu den Symptomen können Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Fieber, Hautausschlag oder juckende Haut, Appetitlosigkeit oder Verlust des Interesses an Essen, dunkler Urin oder Gelbfärbung der Haut oder Augen gehören.
- Suchen Sie sofort ärztliche Hilfe oder Beratung auf, wenn Symptome von Leberproblemen auftreten.
- Fügen Sie die Kontaktdaten des verschreibenden Arztes hinzu.

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cenrifki 60 mg Filmtabletten  
Tolebrutinib

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 60 mg Tolebrutinib.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten

7 Filmtabletten  
28 Filmtabletten  
98 Filmtabletten

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen

Packungsbeilage beachten.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 Avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Frankreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Cenrifki 60 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

## ANGABEN AUF DER ZWISCHENVERPACKUNG

### BLISTERKARTON

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cenrifki 60 mg Filmtabletten  
Tolebrutinib

#### 2. WIRKSTOFF

Jede Tablette enthält 60 mg Tolebrutinib.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten

7 Filmtabletten  
28 Filmtabletten

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

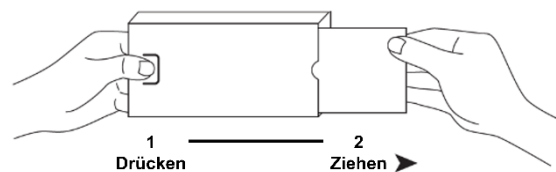
Zum Einnehmen

Packungsbeilage beachten.

##### Hinweise zum Öffnen:

Bei 1 drücken und gleichzeitig an 2 ziehen.

Hier drücken und festhalten  
Blisterkarte herausziehen



#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 30 °C lagern

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 Avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Frankreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Cenrifki 60 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE****18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN**

**BLISTERKARTE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Cenrifki 60 mg Filmtabletten  
Tolebrutinib

Zum Einnehmen

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Sanofi Winthrop Industrie

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. WEITERE ANGABEN**

Wochentage

Montag

Dienstag

Mittwoch

Donnerstag

Freitag

Samstag

Sonntag

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**ALUMINIUMFOLIE DER BLISTERPACKUNG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Cenrifki 60 mg film-coated tablets  
tolebrutinib

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Sanofi Winthrop Industrie

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

## Patientenkarte

### *Vorderseite der Karte*

#### **Patientenkarte – Cenrifki (Tolebrutinib)**

Diese Karte enthält wichtige Informationen zu Tolebrutinib. **Tragen Sie sie stets bei sich.** Lesen Sie vor der Einnahme sorgfältig die Packungsbeilage und den Leitfaden für Patienten.

**Dieses Arzneimittel kann schwerwiegende Leberprobleme verursachen.** Ihr Arzt muss überprüfen, dass Ihre Leber ordnungsgemäß funktioniert. Sie müssen die folgenden Blutuntersuchungen durchführen lassen:

- **Vor Beginn der Behandlung.**
- **Jeden 7. Tag** in den ersten 12 Wochen.
- **Monatlich** in den Monaten 4 bis 12.
- **Alle 6 Monate** zwischen den Monaten 12 und 24.

Bitte entnehmen Sie weitere Sicherheitsinformationen der Packungsbeilage.

### *Rückseite der Karte*

#### **Anzeichen und Symptome von Leberproblemen:**

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn Sie Symptome haben wie Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Fieber, Hautausschlag oder juckende Haut, Appetitlosigkeit oder Verlust des Interesses an Essen, dunklen Urin oder Gelbfärbung der Haut oder Augen.

#### **Andere Arzneimittel einschließlich Nahrungsergänzungsmittel:**

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen, insbesondere solche, die Ihre Leber beeinträchtigen können, einschließlich pflanzlicher Präparate und Nahrungsergänzungsmittel. Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt.

Name des verschreibenden Arztes: .....

Telefonnummer des verschreibenden Arztes: .....

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### Cenrifki 60 mg Filmtabletten Tolebrutinib

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie ihn nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Cenrifki und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Cenrifki beachten?
3. Wie ist Cenrifki einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Cenrifki aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Cenrifki und wofür wird es angewendet?

Cenrifki enthält den Wirkstoff Tolebrutinib. Es handelt sich um einen Proteinkinasehemmer, eine Substanzklasse, die das Immunsystem beeinflusst.

Cenrifki wird zur Behandlung von Erwachsenen mit sekundär progredienter Multipler Sklerose (SPMS) angewendet, die in den letzten 2 Jahren keine Schübe hatten.

Multiple Sklerose (MS) beeinträchtigt das zentrale Nervensystem, insbesondere die Nerven im Gehirn und im Rückenmark. Bei MS arbeitet das Immunsystem (das körpereigene Abwehrsystem) fehlerhaft und greift die Schutzschicht (sogenannte Myelinscheide) um die Nervenzellen an, was zu einer Entzündung führt, die die ordnungsgemäße Funktion der Nerven behindert. Sekundär progrediente Multiple Sklerose (SPMS) wird als ein Krankheitsstadium beschrieben, das auf eine anfängliche Phase der schubförmigen MS (RMS) folgt und durch eine allmähliche, stetige Verschlechterung der neurologischen Funktion und zunehmende Behinderung gekennzeichnet ist.

Die genaue Wirkungsweise des Wirkstoffs in Cenrifki, Tolebrutinib, ist nicht vollständig aufgeklärt, man geht jedoch davon aus, dass er auf bestimmte Immunzellen im zentralen Nervensystem wirkt, die als B-Zellen und Mikroglia bezeichnet werden. Es wird angenommen, dass die Aktivierung des Immunsystems reduziert und die durch die MS hervorgerufene Entzündung verhindert wird, was das Fortschreiten der Krankheit verlangsamen kann.

## 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Cenrifki beachten?

### **Cenrifki darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Tolebrutinib oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind,
- wenn Sie eine mittelschwere bis schwere Leberfunktionsstörung haben,
- wenn Sie ein stark geschwächtes Immunsystem haben (z. B. wenn Sie an einem erworbenen Immunschwächesyndrom [AIDS], einer Knochenmarkserkrankung oder schweren Infektionen leiden, die nicht unter Kontrolle sind).

Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Cenrifki einnehmen,

- wenn Sie an einer Lebererkrankung leiden.
- wenn Sie andere Arzneimittel anwenden oder planen anzuwenden, die Ihre Leber beeinträchtigen könnten, insbesondere während der ersten 12 Wochen der Behandlung mit Cenrifki. Ihr Arzt muss möglicherweise Alternativen für diese Arzneimittel in Betracht ziehen.
- wenn Sie pflanzliche Heilmittel oder Nahrungsergänzungsmittel einnehmen oder planen einzunehmen. Einige davon können möglicherweise Ihre Leber beeinträchtigen und Sie sollten deren Anwendung während der Einnahme von Cenrifki vermeiden.
- wenn Sie eine Infektion haben oder wenn Sie nicht in der Lage sind, Infektionen abzuwehren (siehe Abschnitt 2 „Infektionen“).
- wenn Sie geimpft werden sollen (siehe Abschnitt 2 „Impfungen“).
- wenn Sie eine Blutgerinnungsstörung haben, sich kürzlich einer Operation unterzogen haben oder eine geplant ist oder wenn Sie Arzneimittel anwenden, die Ihr Blutungsrisiko erhöhen können (siehe Abschnitt 2 „Andere Arzneimittel und Cenrifki“).
- wenn Sie eine Vorgeschichte von unregelmäßigem Herzschlag haben, insbesondere Vorhofflimmern.
- wenn Sie Gedanken haben oder hatten, sich selbst zu verletzen oder zu töten. Sie (oder Ihre Betreuungsperson) sollten sofort Ihren Arzt kontaktieren, wenn solche Gedanken auftreten.
- wenn Sie Arzneimittel anwenden, die die Konzentration von Cenrifki in Ihrem Blut beeinflussen können (siehe Abschnitt 2 „Andere Arzneimittel und Cenrifki“).

**Dieses Arzneimittel kann, insbesondere in den ersten 12 Wochen, dazu führen, dass Ihre Leber nicht richtig arbeitet. Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie Anzeichen bemerken, die auf mögliche Leberprobleme hinweisen, wie z. B:**

- Müdigkeit
- Übelkeit
- Erbrechen
- Bauchschmerzen
- Fieber
- Ausschlag oder juckende Haut
- Appetitlosigkeit oder Verlust des Interesses an Essen
- dunkler Urin
- Gelbfärbung der Haut oder Augen (Gelbsucht)

**Um Ihr Risiko für Leberprobleme zu senken, wird Ihr Arzt zur Kontrolle Ihrer Leber einen Bluttest durchführen, und zwar:**

- bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen,
- nach Beginn der Behandlung
  - alle 7 Tage in den ersten 12 Wochen,
  - einmal im Monat vom 4. bis zum 12. Monat,
  - anschließend alle 6 Monate vom 12. bis zum 24. Monat,
  - danach wird Ihr Arzt Sie darüber informieren, wann weitere Blutuntersuchungen geplant und wie häufig diese durchgeführt werden sollten.

Wenn Sie Cenrifki aufgrund auffälliger Leberwerte absetzen mussten oder wenn Ihre Behandlung für ein Jahr oder länger unterbrochen wurde, ist bei Wiederaufnahme der Behandlung mit Cenrifki mit dem oben beschriebenen Schema der Blutuntersuchungen von vorne zu beginnen.

Wenn Sie einen geplanten Bluttest versäumen, informieren Sie umgehend Ihren Arzt und vereinbaren Sie einen neuen Termin für die Blutuntersuchung, damit diese so bald wie möglich nachgeholt wird.

### **Infektionen**

- Wenn Sie eine Infektion haben oder nicht in der Lage sind, Infektionen abzuwehren, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Cenrifki einnehmen. Cenrifki kann dazu führen, dass Sie anfälliger für Infektionen sind. Wenn Sie eine aktive Infektion haben, dürfen Sie die Einnahme von Cenrifki erst beginnen, wenn die Infektion abgeklungen ist.
- Informieren Sie Ihren Arzt umgehend, wenn Sie während der Behandlung mit Cenrifki Anzeichen oder Symptome einer Infektion entwickeln, wie Husten, Fieber, verstopfte oder laufende Nase, Halsschmerzen oder Kopfschmerzen. Ihr Arzt wird Sie untersuchen und Ihre Behandlung möglicherweise vorübergehend unterbrechen, wenn Sie eine schwere Infektion entwickeln.
- Arzneimittel, die Ihr Immunsystem schwächen können (wie Immunsuppressiva), erhöhen möglicherweise Ihr Risiko, Infektionen zu bekommen, wenn sie zusammen mit Cenrifki angewendet werden (siehe Abschnitt 2 „Andere Arzneimittel und Cenrifki“). Ihr Arzt wird Sie beraten, wie am besten vorzugehen ist, wenn Sie solche Arzneimittel während der Behandlung mit Cenrifki einnehmen müssen.

### **Impfungen**

- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie kürzlich geimpft wurden oder bald geimpft werden sollen.
- Sie müssen während der Behandlung mit Cenrifki Impfungen mit Lebendimpfstoffen oder abgeschwächten Lebendimpfstoffen vermeiden, da dies Ihr Risiko erhöhen kann, Infektionen zu bekommen (siehe Abschnitt 2 „Andere Arzneimittel und Cenrifki“).
- Wenn Sie einen Lebendimpfstoff oder einen abgeschwächten Lebendimpfstoff benötigen, sollte dieser mindestens 2 Monate vor Beginn der Behandlung mit Cenrifki verabreicht werden.
- Cenrifki kann die Wirksamkeit von Totimpfstoffen beeinflussen. Ihr Arzt kann Ihnen raten, alle empfohlenen Impfungen mit einem Totimpfstoff abzuschließen, bevor Sie mit der Behandlung mit Cenrifki beginnen.

### **Leitfaden für Patienten**

Ihr Arzt wird Ihnen einen Leitfaden für Patienten aushändigen, der wichtige Sicherheitsinformationen enthält, die Sie beachten müssen, wenn Sie mit Cenrifki behandelt werden. Es ist wichtig, dass Sie diesen Leitfaden lesen.

### **Patientenkarte**

In der Packung ist eine Patientenkarte enthalten. Lesen Sie die Karte sorgfältig durch, tragen Sie sie während der gesamten Behandlung immer mit sich und zeigen Sie sie allen Ärzten und Angehörigen der Gesundheitsberufe, die an Ihrer Versorgung beteiligt sind.

### **Kinder und Jugendliche**

Dieses Arzneimittel darf nicht von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren eingenommen werden, da die Sicherheit und Wirksamkeit von Cenrifki nicht erwiesen sind.

### **Einnahme von Cenrifki zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Dies gilt für verschreibungspflichtige Arzneimittel, nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel, pflanzliche Heilmittel und Nahrungsergänzungsmittel. Der Grund hierfür ist, dass Cenrifki die Wirkung einiger anderer Arzneimittel beeinflussen kann und auch einige andere Arzneimittel die Wirkung von Cenrifki beeinflussen können. Arzneimittel, pflanzliche Heilmittel und Nahrungsergänzungsmittel, die leberschädigend sein könnten, können das Risiko einer

Leberschädigung erhöhen, wenn sie zusammen mit Cenrifki eingenommen werden (siehe Abschnitt 2 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

Informieren Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels insbesondere Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen oder kürzlich eingenommen haben.

Arzneimittel, die die Konzentration von Cenrifki in Ihrem Blut erhöhen können, was mit einem erhöhten Risiko für Nebenwirkungen verbunden sein kann. Beispiele hierfür sind:

- Gemfibrozil – ein Arzneimittel zur Senkung des Cholesterinspiegels
- Deferasirox – ein Arzneimittel zur Behandlung von Eisenüberladung
- Letemovir – ein Arzneimittel zur Vorbeugung gegen Virusinfektionen nach Knochenmarkstransplantation
- Selpercatinib – ein Arzneimittel zur Behandlung bestimmter Krebsarten

Arzneimittel, die die Konzentration von Cenrifki in Ihrem Blut verringern können, wodurch Cenrifki möglicherweise weniger gut wirkt. Beispiele hierfür sind:

- Johanniskraut – ein pflanzliches Präparat zur Behandlung von Depressionen
- Rifampicin, Nafcillin – Antibiotika zur Behandlung bakterieller Infektionen
- Carbamazepin, Phenytoin – Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie und Nervenschmerzen
- Efavirenz, Etravirin – Arzneimittel zur Behandlung von HIV-Infektionen
- Bosentan – ein Arzneimittel zur Behandlung von Bluthochdruck in der Lunge

Arzneimittel mit blutverdünnender Wirkung, was Ihr Risiko für Blutungen erhöhen kann. Beispiele hierfür sind:

- Warfarin, Heparin, Apixaban, Rivaroxaban, Edoxaban – Arzneimittel, die Blutgerinnsel verhindern (Antikoagulantien)
- Clopidogrel, Ticagrelor, Prasugrel – Arzneimittel, die verhindern, dass Blutplättchen verklumpen (Thrombozytenaggregationshemmer)

Arzneimittel, die Ihr Risiko für Infektionen erhöhen können. Beispiele hierfür sind:

- Arzneimittel, die Ihr Immunsystem schwächen können – Immunsuppressiva, wie Mycophenolatmofetil, Cyclophosphamid oder Azathioprin, sowie Arzneimittel zur Behandlung von Entzündungen wie krankheitsmodifizierende Antirheumatika oder langfristig angewendete Corticosteroide (siehe Abschnitt 2 „Infektionen“).
- Lebendimpfstoffe oder abgeschwächte Lebendimpfstoffe – wie Windpocken-, orale Polio- oder nasale Grippeimpfstoffe (siehe Abschnitt 2 „Impfungen“).

Arzneimittel, deren Konzentration in Ihrem Blut bei gleichzeitiger Einnahme mit Cenrifki erhöht werden kann, wodurch sich das Risiko für Nebenwirkungen erhöhen kann. Bei der gleichzeitigen Anwendung solcher Arzneimittel mit Cenrifki ist Vorsicht geboten. Beispiele hierfür sind:

- Ciclosporin und Tacrolimus – Arzneimittel zur Unterdrückung von Immunreaktionen und zur Vermeidung einer Organabstoßung
- Digoxin – ein Arzneimittel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen oder Herzerkrankungen

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Es liegen nur sehr begrenzte Informationen über die Anwendung von Cenrifki während der Schwangerschaft beim Menschen vor. Ein Risiko für Ihr ungeborenes Kind kann nicht vollständig ausgeschlossen werden. Die Anwendung von Cenrifki während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird daher nicht empfohlen.

Es ist nicht bekannt, ob Cenrifki in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das gestillte Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Wenn Sie stillen oder beabsichtigen, zu stillen,

sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie dieses Arzneimittel anwenden. Gemeinsam mit Ihrem Arzt müssen Sie entscheiden, ob Sie während der Behandlung mit Cenrifki stillen sollten. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für Sie berücksichtigt werden.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es ist nicht zu erwarten, dass Cenrifki die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflusst.

### **Cenrifki enthält Lactose**

Cenrifki enthält Lactose (eine Zuckerart). Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.

## **3. Wie ist Cenrifki einzunehmen?**

Die Behandlung mit Cenrifki sollte von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der über Erfahrung in der Behandlung der Multiplen Sklerose verfügt.

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Cenrifki gibt es als Tablette zum Einnehmen. Die empfohlene Dosis ist 60 mg einmal täglich mit einer Mahlzeit, am besten jeden Tag zur gleichen Zeit. Ihr Arzt wird Ihre Leberwerte vor und während der Behandlung mit Cenrifki kontrollieren. Je nach Ergebnis dieser Leberfunktionstests kann Ihre Behandlung zeitweise unterbrochen oder ganz beendet werden.

### **Wenn Sie eine größere Menge von Cenrifki eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie eine zu große Menge von Cenrifki eingenommen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

### **Wenn Sie die Einnahme von Cenrifki vergessen haben**

Nehmen Sie die Dosis so bald wie möglich noch am selben Tag ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

### **Wenn Sie die Einnahme von Cenrifki abbrechen**

Brechen Sie nicht die Einnahme von Cenrifki ab und ändern Sie nicht die Dosierung, ohne vorher mit Ihrem Arzt zu sprechen. Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

### **Schwerwiegende Nebenwirkungen:**

**Cenrifki kann dazu führen, dass Ihre Leber nicht richtig funktioniert** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen).

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn bei Ihnen Symptome wie Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Fieber, Ausschlag oder juckende Haut, Appetitlosigkeit oder Verlust des Interesses an Essen, dunkler Urin oder Gelbfärbung der Haut oder Augen auftreten.

**Cenrifki kann Ihre Anfälligkeit für Infektionen erhöhen** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen).

Unter der Anwendung dieses Arzneimittels können Infektionen der unteren Atemwege (Bronchitis) oder der Lunge (Lungenentzündung) auftreten. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn bei Ihnen Symptome einer Infektion wie Husten, Fieber, verstopfte oder laufende Nase, Halsschmerzen und Kopfschmerzen auftreten.

#### **Weitere Nebenwirkungen:**

**Sehr häufig** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- COVID-19.

**Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Influenza (Grippe),
- kleine rote oder violette Flecken, die durch eine Blutung in der Haut entsteht (Petechien),
- erhöhte Neigung zu blauen Flecken,
- Bauch-/Unterleibsschmerzen,
- starke Menstruationsblutungen,
- Blutergüsse.

#### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Cenrifki aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton, dem Blisterkarton und der Blisterpackung nach „verwendbar bis“/„verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 30 °C lagern.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Cenrifki enthält**

Der Wirkstoff ist Tolebrutinib. Jede Filmtablette enthält 60 mg Tolebrutinib.

Die sonstigen Bestandteile sind: Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Crospovidon (Typ A), Magnesiumstearat, Titandioxid, Eisen(III)-hydroxid-oxid-Hydrat (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172), Macrogol 400 (siehe Abschnitt 2 „Cenrifki enthält Lactose“).

### **Wie Cenrifki aussieht und Inhalt der Packung**

60-mg-Filmtablette: orangefarbene, tropfenförmige Filmtablette von 12,7 mm Länge mit der Prägung „60“ auf einer Seite.

Ihr Arzneimittel ist erhältlich in den folgenden Packungsgrößen:

Packungen mit 7 Filmtabletten in 1 Aluminium-Aluminium-Blisterpackung in einem Blisterkarton.  
Packungen mit 28 Filmtabletten in 2 Aluminium-Aluminium-Blisterpackungen (mit je 14 Tabletten)  
in einem Blisterkarton.

Packungen mit 98 Filmtabletten in 7 Aluminium-Aluminium-Blisterpackungen (mit je 14 Tabletten)  
in einem Blisterkarton.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### **Pharmazeutischer Unternehmer**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 Avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Frankreich

#### **Hersteller**

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem  
örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

Swixx Biopharma UAB  
Tel.: +370 5 236 91 40

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

Swixx Biopharma OÜ  
Tel: +372 640 10 30

#### **Norge**

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

#### **Ελλάδα**

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

#### **Österreich**

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

**España**

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

**France**

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

**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

**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

**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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im .**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.