

Sehr geehrte Patientin,
sehr geehrter Patient,

bei Ihnen liegt eine sekundär progrediente Multiple Sklerose vor. Eine Erkrankungsform, die auch ohne neue klinische Schübe weiter fortschreiten und zu einer langsamen Zunahme neurologischer Beeinträchtigungen führen kann.

Mit Tolebrutinib (Handelsname Cenrifki®) steht ein Medikament zur Behandlung der nicht-schubförmigen sekundär progredienten Multiplen Sklerose zur Verfügung. Das Medikament ist für erwachsene Patienten zugelassen, bei denen in den vergangenen zwei Jahren keine klinischen Schübe aufgetreten sind. Tolebrutinib wurde unter anderem in einer großen Zulassungsstudie („HERCULES“) untersucht. Hier erhielten die Patienten entweder Tolebrutinib oder ein Scheinmedikament (Placebo). Es zeigte sich, dass Tolebrutinib das Risiko einer Verschlechterung bei der nicht-schubförmigen sekundär progredienten Multiplen Sklerose im Vergleich zu Placebo senken konnte.

Wir möchten Sie mit dieser Patienteninformation über die Wirkweise und den möglichen Nutzen der Behandlung, aber auch über mögliche Nebenwirkungen und notwendige Vorsichtsmaßnahmen aufklären.

Wirkweise und Wirksamkeit:

Bei der Multiplen Sklerose spielen fehlgeleitete Vorgänge des Immunsystems eine wichtige Rolle. Diese chronischen immunvermittelten Entzündungsprozesse können langfristig zu einer Schädigung von Nervenstrukturen im Gehirn und Rückenmark beitragen und damit an der zunehmenden Behinderung im Rahmen der Erkrankung beteiligt sein. Eine Besonderheit von Tolebrutinib ist, dass das Medikament direkt im Gehirn und Rückenmark wirken kann. Dort sollen bestimmte Immunzellen, die an schwelenden Entzündungsprozessen beteiligt sind, in ihrer Aktivität abgeschwächt werden.

In der Zulassungsstudie „HERCULES“ wurde gezeigt, dass Tolebrutinib das Risiko einer über mindestens sechs Monate bestätigten Verschlechterung der Behinderung im Vergleich zu einem Scheinmedikament (Placebo) um 31% senkte. Dies bedeutet auch, dass die Behandlung eine weitere Verschlechterung der Erkrankung nicht sicher verhindern kann. Ziel der Therapie ist, das Fortschreiten der Erkrankung zu verlangsamen.

Tolebrutinib wird als Tablette einmal täglich in einer Dosis von 60 mg eingenommen. Die Einnahme erfolgt zu einer Mahlzeit. Eine langsame Eindosierung ist nicht erforderlich.

Nebenwirkungen:

Wie jedes wirksame Medikament kann auch Tolebrutinib Nebenwirkungen verursachen.

Zu den sehr häufigen Nebenwirkungen ($\geq 1/10$ Patienten) gehören Infektionen, insbesondere Infektionen der oberen Atemwege. Häufige Nebenwirkungen ($\geq 1/100$, $< 1/10$) sind eine erhöhte Neigung zu blauen Flecken, punktförmige Hautblutungen sowie Bauchschmerzen. Bei Frauen können außerdem stärkere Menstruationsblutungen auftreten.

Auf einige spezifische Nebenwirkungen von Tolebrutinib möchten wir gesondert hinweisen:

► Leberschädigung

Eine besonders wichtige mögliche Nebenwirkung betrifft die Leber. Während der klinischen Entwicklung von Tolebrutinib wurden Fälle von schweren arzneimittelbedingten Leberschäden beobachtet. Aus diesem Grund sind insbesondere zu Beginn der Behandlung regelmäßige Blutuntersuchungen zur Kontrolle der Leberwerte notwendig. Veränderungen der Leberwerte können auftreten, bevor Sie selbst Beschwerden bemerken. Deshalb sind die regelmäßigen Blutkontrollen insbesondere in den ersten Monaten der Behandlung auch dann notwendig, wenn Sie sich vollständig gesund fühlen. **Bitte achten Sie zudem selbst auf mögliche Zeichen einer Leberschädigung. Hierzu gehören ungewöhnliche Müdigkeit über das bekannte Maß der Fatigue hinaus, Übelkeit oder Erbrechen, anhaltenden Bauchschmerzen im rechten Oberbauch, Fieber, Hautausschlag, Appetitlosigkeit sowie eine Gelbfärbung der Haut oder der Augen.** Sollten die oben genannten Beschwerden auftreten, wenden Sie sich bitte umgehend an Ihre behandelnde Ärztin bzw. Ihren behandelnden Arzt.

► Infektionen

Unter der Behandlung mit Tolebrutinib können vermehrt Infektionen auftreten. Informieren Sie Ihre behandelnde Ärztin bzw. Ihren behandelnden Arzt insbesondere dann, wenn Sie schwer, ungewöhnlich häufig oder wiederholt an Infektionen erkranken. Bei einer akuten Infektion können weitere Untersuchungen oder eine entsprechende Behandlung notwendig sein. In bestimmten Situationen kann auch eine Unterbrechung oder Beendigung der Behandlung erforderlich sein.

► Blutungen

Unter Tolebrutinib können vermehrt Blutungsereignisse auftreten. Informieren Sie Ihre behandelnde Ärztin bzw. Ihren behandelnden Arzt daher unbedingt, wenn Sie Medikamente zur Hemmung der Blutgerinnung oder der Blutplättchenfunktion einnehmen. Auch bei geplanten Operationen oder anderen medizinischen Eingriffen ist es wichtig, dass die behandelnden Ärztinnen und Ärzte darüber informiert sind, dass Sie Tolebrutinib einnehmen. Je nach Art des Eingriffs und individuellem Blutungsrisiko kann eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung notwendig sein.

► Herzrhythmusstörungen

Unter der Behandlung mit Tolebrutinib wurden Herzrhythmusstörungen, insbesondere Vorhofflimmern oder Vorhofflattern, beobachtet. Bitte informieren Sie Ihre behandelnde Ärztin bzw. Ihren behandelnden Arzt bei neu auftretendem Herzklopfen, einem unregelmäßigen Herzschlag, Schwindel, Luftnot oder einem Engegefühl in der Brust.

► Veränderungen der Stimmung und des Verhaltens

Während der Behandlung mit Tolebrutinib wurden einzelne Fälle von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten berichtet. Ein direkter Zusammenhang mit dem Medikament konnte bisher nicht nachgewiesen werden. Dennoch sollten Sie und gegebenenfalls Ihre Angehörigen auf ungewöhnliche Veränderungen Ihrer Stimmung oder Ihres Verhaltens achten. Sollten bei Ihnen Gedanken auftreten, sich selbst etwas anzutun oder nicht mehr leben zu wollen, suchen Sie bitte umgehend ärztliche Hilfe auf und informieren Sie Ihre behandelnde Ärztin bzw. Ihren behandelnden Arzt.

Schwangerschaft und Stillzeit:

Über die Anwendung von Tolebrutinib während einer Schwangerschaft liegen bisher nur begrenzte Erfahrungen vor. Ein Risiko für das ungeborene Kind kann nicht sicher ausgeschlossen werden. Eine Behandlung mit Tolebrutinib während der Schwangerschaft wird deshalb nicht empfohlen. Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Wenn Sie eine Schwangerschaft planen, sprechen Sie bitte frühzeitig mit Ihrer behandelnden Ärztin bzw. Ihrem behandelnden Arzt. Sollten Sie während der Behandlung schwanger werden, informieren Sie bitte umgehend Ihre behandelnde Ärztin bzw. Ihren behandelnden Arzt, damit das weitere Vorgehen gemeinsam besprochen werden kann.

Auch zum Übergang von Tolebrutinib in die Muttermilch liegen bisher keine ausreichenden Daten vor. Ein Risiko für das gestillte Kind kann daher nicht ausgeschlossen werden. Bei einer notwendigen Behandlung während der Stillzeit muss individuell entschieden werden, ob das Stillen oder die Behandlung unterbrochen werden sollte.

Sicherheitsabstände:

Wenn Sie vor Beginn der Behandlung mit Tolebrutinib bereits ein anderes Medikament zur Behandlung Ihrer MS erhalten haben, kann ein zeitlicher Abstand zwischen den beiden Therapien notwendig sein. Die notwendige Wartezeit hängt von Ihrer bisherigen Behandlung und Ihren aktuellen Untersuchungsbefunden ab und wird von Ihrer behandelnden Ärztin bzw. Ihrem behandelnden Arzt individuell festgelegt. Diese Sicherheitsabstände sollen verhindern, dass sich die Wirkungen verschiedener Medikamente auf das Immunsystem ungünstig überschneiden.

Therapiekontrolle:

Vor Beginn der Behandlung mit Tolebrutinib sind verschiedene Untersuchungen notwendig. Dazu gehören eine ausführliche Erhebung Ihrer Krankengeschichte, eine neurologische Untersuchung sowie Blutuntersuchungen. Besonders wichtig ist die Kontrolle der Leberwerte. Darüber hinaus werden unter anderem das Blutbild und die Nierenfunktion überprüft. Diese regelmäßigen Blutuntersuchungen sind ein wichtiger Bestandteil der Behandlung und dienen Ihrer Sicherheit. Bitte nehmen Sie die vereinbarten Kontrolltermine daher unbedingt wahr, auch wenn Sie sich vollständig gesund fühlen.

Behandlungsdauer	Rhythmus Blutuntersuchung
Vor Beginn der Behandlung	einmalig
Erste 12 Wochen	wöchentlich
Monat 4 bis Monat 12	monatlich
Monat 13 bis Monat 24	alle 6 Monate
Ab Monat 25	Alle 6 bis 12 Monate

Vor Beginn der Behandlung sollte außerdem eine aktuelle MRT-Untersuchung des Gehirns vorliegen. Diese dient als Ausgangsbefund, um den weiteren Verlauf Ihrer Erkrankung beurteilen zu können.

Auch Ihr Impfstatus sollte vor Beginn der Behandlung überprüft werden. Während der Behandlung mit Tolebrutinib können Impfungen möglicherweise weniger wirksam sein. Lebendimpfstoffe dürfen während der Behandlung nicht angewendet werden. Bitte sprechen Sie geplante Impfungen daher frühzeitig mit Ihrer behandelnden Ärztin bzw. Ihrem behandelnden Arzt ab.

Absetzen von Tolebrutinib:

Die Behandlung mit Tolebrutinib ist grundsätzlich als langfristige Therapie vorgesehen. Eine feste Behandlungsdauer gibt es derzeit nicht. Ob die Therapie fortgesetzt werden sollte, wird gemeinsam mit Ihnen anhand des Krankheitsverlaufs, des möglichen Nutzens und möglicher Nebenwirkungen beurteilt. In bestimmten Situationen kann es notwendig sein, die Behandlung vorübergehend zu unterbrechen oder dauerhaft zu beenden.

Dies kann beispielsweise bei einer relevanten Leberschädigung, schweren Blutungen oder bestimmten Infektionen erforderlich sein. Auch vor geplanten Operationen kann eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung notwendig sein. Sollte eine Umstellung auf eine andere MS-Therapie erforderlich werden, wird das weitere Vorgehen individuell geplant und durch entsprechende Untersuchungen begleitet.

Bitte setzen Sie Tolebrutinib nicht eigenständig ab, ohne zuvor mit Ihrer behandelnden Ärztin bzw. Ihrem behandelnden Arzt gesprochen zu haben.

Wichtige Hinweise:

Bitte informieren Sie Ihre behandelnde Ärztin bzw. Ihren behandelnden Arzt über alle Medikamente, die Sie einnehmen. Dies gilt insbesondere für Medikamente zur Hemmung der Blutgerinnung oder der Blutplättchenfunktion. Auch weitere Medikamente können die Wirkung von Tolebrutinib beeinflussen oder umgekehrt durch Tolebrutinib beeinflusst werden. Besonders wichtig ist dies bei bestimmten Medikamenten gegen Epilepsie oder Infektionen (insbesondere Antibiotika), sowie bei Johanniskraut.

Die gleichzeitige Einnahme von Medikamenten, die die Leber belasten können, sollte insbesondere zu Beginn der Behandlung möglichst vermieden werden. Dies gilt auch für pflanzliche Präparate oder Nahrungsergänzungsmittel. Auch eine langfristige gleichzeitige Behandlung mit anderen Medikamenten, die das Immunsystem unterdrücken, muss sorgfältig geprüft werden.

Während der Behandlung sind augenärztliche Kontrollen notwendig. Sie sollten zudem die üblichen Empfehlungen zur Hautkrebsvorsorge wahrnehmen. Aktuell liegen zu Tolebrutinib keine Langzeitdaten zu einem möglichen Zusammenhang mit dem Auftreten bestimmter Tumorerkrankungen vor.

Bitte wenden Sie sich zeitnah an Ihre behandelnde Ärztin bzw. Ihren behandelnden Arzt bei:

- ▶ Ungewöhnlicher Müdigkeit über das Maß der Fatigue hinaus, Übelkeit, Erbrechen
- ▶ Anhaltenden Bauchschmerzen im rechten Oberbauch
- ▶ Gelbfärbung der Augen oder Haut
- ▶ Schweren, ungewöhnlichen oder wiederholt auftretenden Infektionen
- ▶ Starken (Menstruations-)Blutungen
- ▶ Herzklopfen oder unregelmäßigem Herzschlag
- ▶ Schwindel, Luftnot oder Engegefühl in der Brust
- ▶ Deutlichen Veränderungen Ihrer Stimmung oder Ihres Verhaltens

Ihre behandelnde Ärztin bzw. Ihr behandelnder Arzt wird gemeinsam mit Ihnen regelmäßig prüfen, ob die Behandlung mit Tolebrutinib weiterhin sinnvoll und sicher ist.

Weitere Informationen:

Weitere Informationen zu Tolebrutinib (Cenrifki®) finden Sie in der Fachinformation des Medikaments, welche unter anderem auf der Website der European Medicines Agency (EMA) unter www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cenrifki im Unterpunkt *Product Information* in verschiedenen Sprachen abrufbar ist.

Nutzung von KI:

Die Autoren nutzten unterstützend ChatGPT (OpenAI, San Francisco, CA, USA) zum Lektorat dieser Patientenaufklärung. Die Autoren übernehmen die Verantwortung für den Inhalt dieser Publikation.

Mit freundlichen Grüßen
Ihr Ärzteteam

(Klinik- / Praxisstempel)

Einverständniserklärung zur Behandlung mit Tolebrutinib (Cenrifki®)

☐ Ich habe die vorliegenden Informationen bezüglich des erwarteten Nutzens und zu den Risiken der Therapie verstanden, alle meine Fragen wurden beantwortet von Frau/Herrn Dr.

Name der behandelnden Ärztin/des behandelnden Arztes

☐ Ich hatte genügend Bedenkzeit vor der Zustimmung zu einer Behandlung und stimme einer Therapie mit Tolebrutinib ausdrücklich zu. Ich sage zu, an der Überwachung der Therapie durch die in diesem Aufklärungsbogen aufgeführten Maßnahmen mitzuwirken, insbesondere die behandelnde Ärztin/den behandelnden Arzt über neue Beschwerden zu informieren.

Ort, Datum

Unterschrift Patientin/Patient

Anmerkungen der Ärztin/des Arztes zur Aufklärung

Ort, Datum

Unterschrift aufklärende Ärztin/aufklärender Arzt

Bitte beantworten Sie folgende Fragen:

1. Leiden Sie an einer schweren oder mittelschweren Leberinsuffizienz (Child-Pugh B und C)? ☐ ja ☐ nein
2. Sind bei Ihnen erhöhte Leberwerte bekannt? ☐ ja ☐ nein
3. Leiden Sie an einer chronischen Lebererkrankung? ☐ ja ☐ nein
4. Nehmen Sie regelmäßig andere Medikamente, pflanzliche Präparate oder Nahrungsergänzungsmittel ein? ☐ ja ☐ nein
5. Leiden Sie an einer schweren Immundefizienz (z.B. AIDS, Knochenmarkserkrankungen, etc.)? ☐ ja ☐ nein
6. Werden Sie aktuell mit Immunsuppressiva behandelt? ☐ ja ☐ nein
7. Besteht aktuell eine Infektion oder hatten Sie in letzter Zeit wiederkehrende oder schwere Infektionen? ☐ ja ☐ nein

8. Werden Sie aktuell mit Blutverdünnern (z.B. Gerinnungshemmern oder Thrombozytenaggregationshemmern) behandelt? ☐ ja ☐ nein
9. Besteht bei Ihnen eine erhöhte Blutungsneigung (z.B. häufiges Nasen- oder Zahnfleischbluten, ungewöhnlich starke Menstruationsblutung oder kleine punktförmige Blutungen der Haut)? ☐ ja ☐ nein
10. Könnten Sie schwanger sein? Ist eine Schwangerschaft geplant? ☐ ja ☐ nein
11. Stillen Sie derzeit oder planen Sie zu stillen? ☐ ja ☐ nein
12. Ist bei Ihnen eine eingeschränkte Nierenfunktion bekannt? ☐ ja ☐ nein
13. Ist bei Ihnen ein Vorhofflimmern oder -flattern bekannt? ☐ ja ☐ nein
14. Ist bei Ihnen eine Unverträglichkeit gegenüber Laktose, ein hereditärer Laktasemangel oder eine Glukose-Galaktose-Malabsorption bekannt? ☐ ja ☐ nein

Dieser Aufklärungsbogen entstand in enger Abstimmung mit folgenden Organisationen:

