

Risicominimalisatie-materiaal over de risico's van filgotinib voor zorgverleners

Dit materiaal beschrijft aanbevelingen om belangrijke risico's van filgotinib te beperken of te voorkomen. Het materiaal is beoordeeld door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG).

Filgotinib is een selectieve en reversibele JAK-remmer. In biochemische testen remde filgotinib preferentieel de werking van JAK1 ten opzichte van JAK2, JAK3 en TYK2. Filgotinib wordt oraal ingenomen en is geïndiceerd voor de behandeling van:

- **Reumatoïde artritis (RA)**

Filgotinib is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige actieve RA bij volwassen patiënten die onvoldoende hebben gereageerd op, of die intolerant zijn voor een of meer disease modifying antirheumatic drugs (DMARD's). Filgotinib kan worden gebruikt als monotherapie of in combinatie met methotrexaat (MTX).

- **Colitis ulcerosa (CU)**

Filgotinib is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met matige tot ernstige actieve CU die onvoldoende hebben gereageerd op, niet hebben gereageerd op of die intolerant waren voor conventionele therapie of een biological.

Samenvatting

De veiligheidsinformatie en gesprekspunten in deze brochure geven achtergrond en risicobeperkend advies over belangrijke veiligheidsaspecten van de voorschrijfinformatie, namelijk:

- **Ernstige en opportunistische infecties**
- **Mogelijk risico op aangeboren afwijkingen indien filgotinib tijdens de zwangerschap wordt ingenomen**
- **Mogelijke effecten op de mannelijke vruchtbaarheid**
- **Mogelijk risico op veneuze trombo-embolische voorvallen**
- **Mogelijk risico op ernstige nadelige cardiovasculaire voorvallen (MACE)**
- **Voorschrijven aan hoogbejaarden (75 jaar en ouder)**

Er is extra materiaal voor de patiënt, de ouders en/of verzorgers van de patiënt. Zorgverleners worden verzocht dit materiaal aan de patiënt of zijn/haar ouders of verzorgers mee te geven. Deze brochure bevat belangrijke veiligheidsinformatie waarmee u rekening dient te houden wanneer u filgotinib voorschrijft aan patiënten. U dient deze te lezen in combinatie met de Samenvatting van de productkenmerken (SmPC).

Neem het volgende in acht wanneer u filgotinib bespreekt met uw patiënten:

- Geef elke patiënt een **patiëntenwaarschuwingskaart (PK)** en leg uit dat die belangrijke informatie bevat waarvan ze op de hoogte moeten zijn, zowel vóór, tijdens als na de behandeling met filgotinib.
- Vertel patiënten dat de PK in combinatie met de **bijsluiter** moet worden gelezen.
- Vertel patiënten dat andere zorgverleners die betrokken zijn bij hun zorg de PK moeten lezen.

Infecties

Filgotinib vergroot het risico op ernstige infecties, waaronder opportunistische infecties, en virale reactivering, zoals herpes zoster:

- Filgotinib mag niet worden voorgeschreven (ofwel is gecontra-indiceerd) aan patiënten met actieve tuberculose (tbc) of actieve, ernstige infecties.
- Screen patiënten op tbc voordat u een behandeling met filgotinib instelt. Dien filgotinib niet toe aan patiënten met actieve tbc. Bij patiënten met latente tbc moet de standaard antimycobacteriële therapie worden ingesteld voordat filgotinib wordt toegediend.
- Patiënten die filgotinib krijgen, lopen een verhoogd risico op herpes zoster. Staak de behandeling met filgotinib tijdelijk als een patiënt herpes zoster krijgt en behandel dit met passende antivirale medicatie. Hervat de behandeling met filgotinib niet tot de infectie verdwenen is. Overweeg vaccinatie met het preventieve zoster vaccin voordat met filgotinib wordt begonnen.
- Screen patiënten op virale hepatitis voordat met filgotinib wordt gestart en controleer volgens de klinische richtlijnen op reactivering tijdens behandeling met filgotinib.
- Gebruik geen levende, verzwakte vaccins tijdens of onmiddellijk voorafgaand aan de start van de behandeling met filgotinib. Aanbevolen wordt om immunisaties in lijn te brengen met de huidige immunisatierichtlijnen voordat behandeling met filgotinib wordt ingesteld. Voorbeelden van levende, verzwakte vaccins zijn Zostavax™, een middel dat wordt gebruikt ter voorkoming van herpes zoster, of het BCG-vaccin ter voorkoming van tbc.

Als er een nieuwe infectie ontstaat tijdens de behandeling:

- Voer diagnostische tests uit, hanteer een passende antimicrobiële behandeling en houd de patiënt goed in de gaten.
- Stop met filgotinib wanneer de infectie ernstig is of tbc betreft tot de infectie is verdwenen.
- Als de patiënt niet reageert op een antimicrobiële therapie dient de behandeling met filgotinib tijdelijk te worden gestaakt tot de infectie onder controle is.

Instrueer patiënten om onmiddellijk medische hulp in te roepen als ze verschijnselen hebben die wijzen op een infectie. De PK bevat informatie voor de patiënt over het moment waarop contact met de arts moet worden opgenomen. Op die manier kan er snel een passende behandeling worden gegeven om de infectie onder controle te krijgen.

Anticonceptie, zwangerschap en borstvoeding

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken, met inbegrip van embryoletaliteit en teratogeniteit, bij blootstellingen aan filgotinib die vergelijkbaar waren met een dosis van 200 mg filgotinib eenmaal per dag bij mensen (rubriek 5.3 van de SmPC). Er werden viscerale en skeletmisvormingen en/of -variëaties waargenomen. Omdat er geen toereikende gegevens zijn over het gebruik van filgotinib tijdens een zwangerschap bij de mens, zijn de implicaties van deze niet-klinische bevinding over gebruik bij vrouwen niet bekend.

De volgende punten moeten worden besproken met vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd:

- Filgotinib mag niet tijdens een zwangerschap worden gebruikt (gecontra-indiceerd). Filgotinib mag niet worden toegediend aan vrouwen die zwanger willen worden in de nabije toekomst, bijv. in de komende 3 maanden.
- Vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd, moeten effectieve anticonceptiemiddelen gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste 1 week nadat de behandeling met filgotinib is stopgezet.
- Vertel uw patiënt om onmiddellijk met het gebruik van filgotinib te stoppen en u meteen in te lichten als ze denkt dat ze mogelijk zwanger is of als de zwangerschap is bevestigd.
- Filgotinib mag niet worden gebruikt bij vrouwen die borstvoeding geven of van plan zijn om borstvoeding te geven. Het is niet bekend of filgotinib wordt uitgescheiden in moedermelk.

De patiëntenwaarschuwingskaart herinnert vrouwelijke patiënten aan deze belangrijke punten. In het bijzonder moet bij vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd de nadruk worden gelegd op consequent gebruik van anticonceptiemiddelen.

Mannelijke vruchtbaarheid

Bij dieronderzoek in ratten en honden werden verminderde vruchtbaarheid, verstoorde spermatogenese en histopathologische effecten op de mannelijke voortplantingsorganen waargenomen. Het mechanisme daarvan is onbekend. Deze effecten waren niet volledig reversibel bij blootstellingsmarges van ongeveer 7 tot 9 keer de blootstelling bij de dosis van 200 mg eenmaal per dag bij mensen.

Het potentiële effect van filgotinib op de spermaproductie en mannelijke vruchtbaarheid is momenteel onbekend. De omkeerbaarheid van eventuele potentiële effecten is momenteel onbekend. Er worden op dit moment onderzoeken uitgevoerd ter evaluatie van het potentiële effect van filgotinib op de spermaproductie.

Het is belangrijk om dit met uw mannelijke patiënten te bespreken, vooral diegenen die van plan zijn om nu of in de toekomst een kind te verwekken. Aangeraden wordt om dit gespreksonderwerp geregeld op te brengen voor het geval dat de belangstelling van uw patiënt voor voortplanting in de toekomst verandert. Als de mogelijkheid bestaat dat ze een kind willen verwekken, dient u uw mannelijke patiënt te wijzen op volgende punten die zijn gebaseerd op de beschikbare gegevens:

- Er bestaat een risico op afname van de vruchtbaarheid of onvruchtbaarheid vanwege de mogelijkheid dat filgotinib de spermaproductie beïnvloedt, hoewel op dit moment onbekend is wat het effect van filgotinib is op de mannelijke vruchtbaarheid en spermaproductie bij de mens.
- De omkeerbaarheid van een effect op de spermaproductie is momenteel onbekend en dus bestaat de kans dat een afname van de vruchtbaarheid niet reversibel is. Dit kan in het ergste geval leiden tot onvruchtbaarheid die niet reversibel is.
- Behalve de mogelijkheid tot vermindering van de spermatogenese is er geen bewijs uit onderzoeken bij mensen of dieren dat filgotinib de mannelijke hormonen of mannelijke voortplantingsorganen beïnvloedt.
- Er is geen bewijs uit onderzoeken bij mensen of dieren dat er een effect is op de seksuele functie of het libido bij mannen.

Veneuze trombo-embolische voorvallen- diepe veneuze trombose (DVT) of longembolie (LE)

Bij patiënten die JAK-remmers krijgen, waaronder filgotinib, zijn trombo-embolieën zoals DVT en LE gemeld. Net als andere JAK-remmers moet filgotinib met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met risicofactoren voor DVT/LE, zoals een hogere leeftijd, obesitas, roken, een medische voorgeschiedenis van DVT/LE of patiënten die een zware operatie ondergaan, alsmede langdurige immobilisatie¹. De PK bevat informatie voor de patiënt over de symptomen van DVT/LE, zodat ze weten wanneer ze medische hulp moeten inroepen.

Hieruit volgt:

- Als er klinische kenmerken van DVT/LE optreden, moet behandeling met filgotinib worden stopgezet en moeten patiënten meteen worden geëvalueerd en vervolgens passend worden behandeld.

Ernstige nadelige cardiovasculaire voorvallen (MACE)

Cardiovasculair risico bij RA en CU

Patiënten met RA hebben een significant hoger risico op hart- en vaatziekten vergeleken met de algemene bevolking, die niet volledig te verklaren is door de conventionele risicofactoren voor hart- en vaatziekten. Dit duidt erop dat RA-specifieke kenmerken (systemische ontsteking en ziekteactiviteit) gepaard kunnen gaan met dit verhoogde risico²⁻³. Het is onbekend of filgotinib invloed heeft op het hogere risico op hart- en vaatziekten bij RA-patiënten.

Patiënten met CU hebben een verhoogd risico op hart- en vaatziekten vanwege conventionele risicofactoren en een actieve ontstekingsziekte⁴⁻⁵.

Invloed filgotinib op lipidenparameters en monitoring

In gerandomiseerde, gecontroleerde fase 3-onderzoeken ging de behandeling met filgotinib gepaard met dosisafhankelijke stijgingen van de lipidenparameters, waaronder de gehalten aan totaal cholesterol en hogedichtheidlipoproteïne (HDL), terwijl de gehalten aan lagedichtheidlipoproteïne (LDL) licht waren gestegen. Lipidenparameters moeten gecontroleerd worden 12 weken na start van de behandeling en daarna overeenkomstig internationale klinische richtlijnen voor hyperlipidemie.

Bij het merendeel van de patiënten die tijdens gebruik van filgotinib startten met statinetherapie, keerde de LDL-cholesterol terug naar het niveau van vóór de behandeling. Het effect van deze verhogingen in lipidenparameters op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit is niet vastgesteld.

Toepassing filgotinib bij patiënten met cardiovasculaire risicofactoren en monitoring

Filgotinib moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met cardiovasculaire veiligheid op langere termijn.

Andere conventionele cardiovasculaire risicofactoren (bijvoorbeeld hypertensie, roken, diabetes, obesitas) moeten worden behandeld conform de vigerende richtlijnen om het cardiovasculair risico bij patiënten die filgotinib gebruiken zo laag mogelijk te houden.

Voorschrijven aan hoogbejaarden (75 jaar en ouder)

Hoogbejaarde patiënten van 75 jaar en ouder hebben doorgaans ernstigere comorbiditeiten, waaronder ernstige infecties, dan jongere patiënten, en de klinische ervaring met filgotinib bij patiënten met RA in deze leeftijdsgroep is beperkt. Daarom wordt voor patiënten met RA van 75 jaar en ouder een aanvangsdosis van 100 mg filgotinib eenmaal per dag aanbevolen.

Er zijn geen gegevens over patiënten van 75 jaar en ouder met CU. Gebruik van filgotinib bij deze patiëntengroep wordt daarom niet aanbevolen.

Referenties

1. Heit JA. Nat Rev Cardiol 2015, 12; 464–474.
2. Crowson, CS, et al. Am Heart Journal, 2013, 166(4); 622-628.
3. Hollan I, et al. Autoimmun Rev, 2015, 14(10); 952-969.
4. Feng et al, Journal of the American Heart Association 2017;6 (8)2017.
5. Singh et al, Clin Gastroenterol Hepatol 2014;12 (3):382-93.

Meld bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld.

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb; website www.lareb.nl.

Bijwerkingen met betrekking tot filgotinib kunnen ook direct worden gemeld bij de houder van de handelsvergunning van het product via email: DrugSafety.Benelux@glpg.com.

Additionele materialen

U kunt extra materiaal opvragen via de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen van filgotinib in Nederland: Bijkomende patiëntenwaarschuwingskaarten en/of een gedrukte versie van de brochure voor zorgverleners zijn te verkrijgen bij Galapagos Medical Information via het gratis telefoonnummer: 0080078781345 of e-mail: medicalinfo@glpg.com.

Aanvullende informatie betreffende filgotinib is beschikbaar in de Samenvatting van productkenmerken (SmPC) en bijsluiters op www.geneesmiddeleninformatiebank.nl.

Het additioneel risico minimalisatie materiaal is online beschikbaar op www.geneesmiddeleninformatiebank.nl en op www.jyseleca.eu.

