

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

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).

Samenvatting

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

- **Voorschrijven aan ouderen**
- **Voorschrijven aan patiënten met risicofactoren voor veneuze trombo-embolie (VTE), ernstige nadelige cardiovasculaire voorvallen (MACE) en maligniteit**
- **Ernstige en opportunistische infecties**
- **Mogelijk risico op aangeboren afwijkingen indien filgotinib tijdens de zwangerschap wordt ingenomen**
- **Mogelijk risico op veneuze trombo-embolische voorvallen**
- **Mogelijk risico op MACE**
- **Mogelijk risico op maligniteit**

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 **patiëntkaart (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.

Therapeutische indicaties

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.

Waarschuwing

Filgotinib dient alleen te worden gebruikt als er geen geschikte behandelingsalternatieven beschikbaar zijn voor patiënten:

- van 65 jaar en ouder;
- met een voorgeschiedenis van een atherosclerotische cardiovasculaire ziekte of andere cardiovasculaire risicofactoren (zoals patiënten die roken of in het verleden langdurig hebben gerookt);
- met risicofactoren voor maligniteit (bijv. huidige maligniteit of een voorgeschiedenis van maligniteit).

Dosering

Voorschrijven aan ouderen

Patiënten van 65 jaar en ouder hebben doorgaans ernstigere comorbiditeiten- en een hogere mortaliteit, waaronder ernstige infecties, dan jongere patiënten.

Daarom wordt voor patiënten met RA van 65 jaar en ouder een aanvangsdosis van 100 mg filgotinib eenmaal per dag aanbevolen. In het geval dat de ziekte onvoldoende onder controle is, mag de dosering worden verhoogd tot 200 mg filgotinib eenmaal daags. Voor langdurige behandeling dient de laagste effectieve dosis te worden gebruikt.

Voor patiënten met CU van 65 jaar en ouder is de aanbevolen dosering 100 mg filgotinib eenmaal daags voor onderhoudsbehandeling. In geval van opvlamming van de ziekte mag de dosis worden verhoogd tot 200 mg filgotinib eenmaal daags. Voor langdurige behandeling dient de laagste effectieve dosis te worden gebruikt.

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

Voorschrijven aan patiënten met risicofactoren voor VTE, MACE en maligniteit

Voor patiënten met RA met een hoger risico op VTE, MACE of maligniteit (zie onderstaande risicofactoren) wordt een aanvangsdosis van 100 mg filgotinib eenmaal per dag aanbevolen. In het geval dat de ziekte onvoldoende onder controle is, mag de dosering worden verhoogd tot 200 mg filgotinib eenmaal daags. Voor langdurige behandeling dient de laagste effectieve dosis te worden gebruikt.

Voor patiënten met CU met een hoger risico op VTE, MACE of maligniteit (zie onderstaande risicofactoren) is de aanbevolen dosering 100 mg filgotinib eenmaal daags voor onderhoudsbehandeling. In geval van opvlamming van de ziekte mag de dosis worden verhoogd tot 200 mg filgotinib eenmaal daags. Voor langdurige behandeling dient de laagste effectieve dosis te worden gebruikt.

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 zostervaccin 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.
- Omdat de incidentie van infecties bij ouderen en in diabetische populaties over het algemeen al verhoogd is, moeten ouderen en patiënten met diabetes met voorzichtigheid worden behandeld. Bij patiënten van 65 jaar en ouder dient filgotinib alleen te worden gebruikt als er geen geschikte behandelingsalternatieven beschikbaar zijn

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 -variaties 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 patiëntkaart 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.

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. Bij patiënten met cardiovasculaire risicofactoren of risicofactoren voor maligniteit dient filgotinib alleen te worden gebruikt als er geen geschikte behandelingsalternatieven beschikbaar zijn.

Net als andere JAK-remmers moet filgotinib met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met andere bekende risicofactoren voor VTE dan cardiovasculaire risicofactoren of risicofactoren voor maligniteit zoals onder andere eerdere VTE, patiënten die een zware operatie ondergaan, immobilisatie¹, gebruik van gecombineerde hormonale anticonceptiva of hormoonsubstitutie therapie, erfelijke coagulatieaandoening. De PK bevat informatie voor de patiënt over de symptomen van DVT/LE, zodat ze weten wanneer ze medische hulp moeten inroepen.

Hieruit volgt:

- Patiënten moeten periodiek worden geëvalueerd om te beoordelen of er veranderingen zijn in het risico op VTE.
- Patiënten met tekenen en symptomen van VTE moeten direct geëvalueerd worden en filgotinib moet worden stopgezet bij patiënten met vermoeden van VTE, ongeacht de dosis.

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.

Bij patiënten die filgotinib innamen, zijn voorvallen van MACE gemeld.

In een groot gerandomiseerd onderzoek met actieve controle naar tofacitinib (een andere JAK-remmer) bij patiënten met reumatoïde artritis van 50 jaar en ouder met ten minste één extra cardiovasculaire risicofactor werd een hoger percentage van ernstige nadelige cardiovasculaire voorvallen (MACE), gedefinieerd als cardiovasculair overlijden, niet-fataal myocardinfarct (MI) en niet-fatale beroerte, waargenomen bij tofacitinib vergeleken met TNF-remmers.

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 gehaltes aan totaal cholesterol en hogedichtheidlipoproteïne (HDL), terwijl de gehaltes 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

Bij patiënten met een hoog risico op MACE dient filgotinib alleen te worden gebruikt als er geen geschikte behandelingsalternatieven beschikbaar zijn voor de patiënt. Patiënten met een hoog risico zijn patiënten die roken of langdurig gerookt hebben, patiënten met een geschiedenis van een atherosclerotische cardiovasculaire ziekte of andere cardiovasculaire risicofactoren en patiënten van 65 jaar en ouder.

Maligniteiten (waaronder NMSC)

Patiënten behandeld met filgotinib hebben mogelijk een verhoogd risico op maligniteiten, waaronder niet-melanoom huidkanker (NMSC, *non-melanoma skin cancer*). Periodiek huidonderzoek wordt aanbevolen voor alle patiënten, vooral voor degenen met een verhoogd risico op huidkanker.

Bij patiënten met een hoog risico op maligniteiten dient filgotinib alleen te worden gebruikt als er geen geschikte behandelingsalternatieven beschikbaar zijn. Patiënten met een hoog risico zijn patiënten die roken of langdurig gerookt hebben, patiënten met huidige maligniteit of geschiedenis van maligniteit en patiënten van 65 jaar en ouder.

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

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@alfasigma.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 patiëntkaarten en/of een gedrukte versie van de brochure voor zorgverleners zijn te verkrijgen bij Alfasigma Medical Information via het gratis telefoonnummer: 0080078781345 of e-mail: medicalinfo@alfasigma.com.

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

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