

Brochure d'information destinée aux Professionnels de Santé

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez ou via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé www.signalement.social-sante.gouv.fr

Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM: <http://ansm.sante.fr>



Comprimés pelliculés de 100 mg et 200 mg

Cette brochure contient des informations importantes relatives à la sécurité que vous devez prendre en compte lors de la prescription du filgotinib à des patients. Elle doit être lue conjointement avec le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).

Diffusé sous l'autorité de l'ANSM

Galapagos
Pioneering for patients*

*Nous innovons pour les patients

Le filgotinib est un inhibiteur sélectif et réversible des JAK. Dans les essais biochimiques, le filgotinib a inhibé préférentiellement l'activité de JAK1 par rapport aux JAK2, JAK3 et TYK2. Le filgotinib s'administre par voie orale et est indiqué dans le traitement de la Polyarthrite Rhumatoïde (PR) et dans le traitement de la RectoColite Hémorragique (RCH).

Les informations et points de discussion relatifs à la sécurité présentés dans cette brochure donnent des précisions et des conseils de gestion des risques pour les aspects clés de sécurité relatifs à la prescription, à savoir :

- **Infections graves et opportunistes dont la TuBerculose (TB).**
- **Risque potentiel de malformations congénitales si le filgotinib est pris pendant la grossesse.**
- **Effets potentiels sur la fertilité masculine.**
- **Risque potentiel d'événements thromboemboliques veineux.**
- **Risque potentiel d'événements cardiovasculaires majeurs.**
- **Prescription chez les personnes très âgées (75 ans et plus).**

Lorsque vous présentez les risques associés à filgotinib à vos patients, veuillez :

- Remettre une **carte d'alerte patient** à chaque patient et expliquer qu'elle contient des informations importantes dont ils doivent avoir connaissance avant, pendant et après le traitement par le filgotinib.
- Conseiller aux patients de lire la carte d'alerte patient conjointement avec la **notice d'information du patient**.
- Conseiller aux patients de faire lire la carte d'alerte patient aux autres professionnels de santé impliqués dans leur prise en charge.

Infections

Le filgotinib augmente le risque d'infections graves, y compris d'infections opportunistes, et de réactivation virale, telle que le zona :

- Le filgotinib ne doit pas être prescrit (c.-à-d. qu'il est contre-indiqué) chez les patients ayant une TB active ou des infections actives et graves.
- **Dépister les patients pour la TB avant l'initiation du traitement par le filgotinib.** Ne pas administrer le filgotinib aux patients ayant une TB active. Chez les patients ayant une TB latente, un traitement antimycobactérien standard doit être instauré avant l'administration du filgotinib.
- Il existe un risque accru de zona chez les patients recevant le filgotinib. Interrompre temporairement le traitement par filgotinib, si un patient développe un zona, et le traiter avec un médicament antiviral approprié. Ne pas reprendre le traitement par le filgotinib avant la résolution de l'infection. Envisager la vaccination avec un vaccin prophylactique contre le zona avant l'initiation du filgotinib.
- **Dépister les patients pour une hépatite virale avant l'initiation du filgotinib** et surveiller la réactivation conformément aux recommandations cliniques pendant le traitement par le filgotinib.
- **Ne pas utiliser de vaccins vivants atténués pendant, ou immédiatement avant de commencer le traitement par le filgotinib.** Avant d'initier un traitement par le filgotinib, il est recommandé de mettre à jour les vaccinations conformément aux recommandations vaccinales en vigueur. Des exemples de vaccins vivants atténués sont Zostavax™ utilisé pour prévenir le zona, ou le vaccin BCG pour prévenir la TB.

Si une nouvelle infection se développe pendant le traitement :

- Effectuer des tests diagnostiques et utiliser le traitement antimicrobien approprié, et surveiller étroitement le patient.
- Si l'infection est grave ou s'il s'agit de la TB, arrêter le filgotinib jusqu'à la résolution de l'infection.
- Si le patient ne répond pas au traitement antimicrobien, interrompre temporairement le traitement par le filgotinib jusqu'à ce que l'infection soit maîtrisée.

Donner l'instruction aux patients de consulter immédiatement un médecin s'ils présentent des signes évocateurs d'une infection. La carte d'alerte patient indique quand consulter un médecin, ce qui permet d'assurer qu'un traitement approprié est administré dès que possible pour maîtriser l'infection.

Contraception, grossesse et allaitement

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction, incluant une embryoléthalité et une tératogénicité à des expositions comparables à 200 mg de filgotinib une fois par jour chez l'homme (voir rubrique 5.3 du RCP). Des malformations et/ou des variations viscérales et squelettiques ont été observées. Comme il n'existe pas de données adéquates sur l'utilisation du filgotinib pendant la grossesse chez la femme, les implications de ces données non cliniques sur l'utilisation chez les femmes ne sont pas connues.

Les points suivants doivent être discutés avec les patientes si elles sont en âge de procréer :

- **Le filgotinib ne doit pas être utilisé pendant la grossesse (contre-indiqué).** Le filgotinib ne doit pas être administré à des femmes qui prévoient d'être enceinte dans un avenir proche, par exemple dans les 3 prochains mois.
- Les patientes en âge de procréer doivent utiliser un moyen de contraception efficace pendant le traitement par le filgotinib, et pendant au moins 1 semaine après l'arrêt du traitement par le filgotinib.
- Informer vos patientes qu'elles doivent immédiatement arrêter de prendre le filgotinib et vous prévenir tout de suite si elles pensent qu'elles pourraient être enceintes, ou si une grossesse est confirmée.
- **Le filgotinib ne doit pas être utilisé chez les femmes qui allaitent ou prévoient d'allaiter.** On ne sait pas si le filgotinib est excrété dans le lait maternel.

La carte d'alerte patient rappelle aux patientes ces points importants. En particulier, l'utilisation systématique de méthodes de contraception efficaces doit être soulignée auprès des patientes en âge de procréer.

Fertilité masculine

Dans les études effectuées chez les animaux, une baisse de la fertilité, une altération de la spermatogenèse et des effets histopathologiques sur les organes reproducteurs mâles ont été observés chez le rat et le chien. Les mécanismes de ces effets restent inconnus. Les effets observés n'étaient pas entièrement réversibles à des marges d'exposition d'approximativement 7 à 9 fois l'exposition à la dose de 200 mg une fois par jour chez l'Homme.

L'effet potentiel du filgotinib sur la production de spermatozoïdes et la fertilité masculine n'est actuellement pas connu. La réversibilité de tous les effets potentiels n'est actuellement pas connue. Des études visant à évaluer l'effet potentiel du filgotinib sur la production de spermatozoïdes sont en cours.

Il est important de discuter de ce sujet avec vos patients de sexe masculin, en particulier ceux qui ont des projets de concevoir un enfant, dans un avenir proche ou plus tard. Il est conseillé d'aborder ce sujet régulièrement dans le cas où les projets en matière de reproduction de vos patients évoluent. Si vos patients de sexe masculin souhaitent concevoir un enfant, conseillez les à partir des points suivants, basés sur les données disponibles :

- **Il existe un risque de baisse de la fertilité ou d'infertilité en raison des effets potentiels du filgotinib sur la production de spermatozoïdes**, même si l'effet du filgotinib sur la fertilité masculine et la production de spermatozoïdes n'est actuellement pas connu chez l'homme.
- La réversibilité de tout effet sur la production de spermatozoïdes n'est actuellement pas connue et toute baisse de la fertilité pourrait donc ne pas être réversible. Dans l'hypothèse la plus défavorable, cela pourrait entraîner une infertilité qui pourrait ne pas être réversible.
- Dans les études effectuées chez les animaux et chez l'humain, il n'existe pas de données indiquant que le filgotinib affecte les hormones mâles ou les organes reproducteurs mâles, autre que l'effet potentiel de réduction de la spermatogenèse.
- Il n'existe pas de données indiquant un effet sur la libido ou la fonction sexuelle masculine dans les études effectuées chez les animaux et chez l'humain.

Événements thromboemboliques veineux: Thrombose Veineuse Profonde (TVP) ou Embolie Pulmonaire (EP)

Des événements thromboemboliques de TVP et d'EP ont été rapportés chez des patients recevant des inhibiteurs de JAK, y compris le filgotinib. Comme les autres inhibiteurs de JAK, le filgotinib doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant des facteurs de risque de TVP/EP, tels que l'âge avancé, l'obésité, le tabagisme, des antécédents médicaux de TVP/EP, ou les patients subissant une intervention chirurgicale majeure et une immobilisation prolongée¹. La carte d'alerte patient contient des informations destinées aux patients sur les symptômes de TVP/EP afin qu'ils sachent quand consulter un médecin.

Dès lors:

- **Si des signes cliniques de TVP/EP apparaissent, le traitement par le filgotinib doit être interrompu et l'état des patients doit être évalué rapidement afin de les traiter de manière appropriée.**

Événements cardiovasculaires majeurs

Les patients atteints de PR ont un risque significativement plus élevé de maladies cardiovasculaires par rapport à la population générale. Ce risque ne peut pas être entièrement expliqué par les facteurs de risque de maladies cardiovasculaires, suggérant que des caractéristiques spécifiques à la PR (inflammation systémique et activité pathologique) pourraient être associées à ce risque accru²⁻³. L'impact du filgotinib sur le sur-risque de maladies cardiovasculaires observé chez les patients atteints de PR n'est pas connu.

Les patients atteints de RCH présentent un risque accru de maladies cardiovasculaires en raison de facteurs de risque traditionnels et de l'activité inflammatoire de la maladie⁴⁻⁵.

Il convient d'utiliser le filgotinib avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire.

La gestion des facteurs de risque cardiovasculaires traditionnels (par exemple l'hypertension, le tabagisme, le diabète, l'obésité) fait partie de la prise en charge recommandée⁶⁻¹⁰. Dans les essais contrôlés randomisés de phase III, le traitement par le filgotinib a été associé à une augmentation dose-dépendante de paramètres lipidiques,

tels que les taux de cholestérol total et de lipoprotéines de haute densité (HDL), tandis que les taux de lipoprotéines de basse densité (LDL) étaient légèrement augmentés. Les paramètres lipidiques doivent être surveillés 12 semaines après l'instauration et par la suite, conformément aux recommandations cliniques sur l'hyperlipidémie.

Les taux de cholestérol LDL sont revenus aux taux d'avant traitement chez la majorité des patients qui ont commencé un traitement par statine pendant qu'ils prenaient le filgotinib. L'impact de ces élévations des paramètres lipidiques sur la morbidité cardiovasculaire et la mortalité n'a pas été déterminé.

Prescription chez les personnes très âgées (âgées de 75 ans et plus)

Les patients très âgés (75 ans et plus) ont généralement des comorbidités plus graves (y compris des infections graves), que les patients plus jeunes. Les données cliniques relatives au filgotinib chez les patients atteints de PR dans ce groupe d'âge sont limitées. Par conséquent, chez les patients atteints de PR âgés de 75 ans et plus, une dose de départ de 100 mg de filgotinib, une fois par jour, est recommandée.

Il n'existe aucune donnée chez les patients atteints de RCH âgés de 75 ans et plus. **Par conséquent, l'administration de Jyseleca n'est pas recommandée dans cette population.**

Références

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.
6. Zegkos T, *et al.* *Ther Adv Musculoskel Dis* 2016, 8(3); 86–101.
7. Agca R, *et al.* *Ann Rheum Dis* 2017, 76; 17-28.
8. England BR, *et al.* *BMJ* 2018, 361; k1036.
9. Bunu *et al.* *Gastroenterology Research and Practice*; Vol. 2019, Article ID 3012509.
10. Fan *et al.* *Journal of Inflammation* 2014, 11:29.

Informations supplémentaires

Cette brochure n'a pas été conçue pour constituer une description complète des risques associés à l'utilisation du filgotinib. Veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) pour une description complète des risques et plus de renseignements sur la prescription du filgotinib.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez ou via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé www.signalement.social-sante.gouv.fr.

Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>



QR Code vers la base de données ANSM
(<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>)

Contact :

Veuillez contacter le service d'information médicale de GALAPAGOS à l'adresse : medicalinfo@glpg.com ou par téléphone au 00 800 78 78 13 45 si vous avez des questions ou si vous avez besoin d'exemplaires supplémentaires de la carte d'alerte patient.

Vos données personnelles sont traitées par GALAPAGOS à des fins (a) de prospection, promotion et gestion des relations et échanges promotionnels, scientifiques ou à caractère médical entre GALAPAGOS et vous (en face/face ou à distance), en fonction de vos centres d'intérêts (y compris un profilage), de gestion de vos remarques ou observations relatives à la qualité de l'information délivrée par GALAPAGOS et de gestion des demandes d'intervention d'un MSL, (b) de gestion des opérations de communication à caractère promotionnel, institutionnel, médical ou scientifique, invitations à des manifestations et propositions de participation à des enquêtes ou études de marché (par email, courrier ou téléphone) et (c) de planification, gestion, suivi, traçabilité et amélioration continue de l'activité de prospection et d'information promotionnelle, dans le respect de la Charte et du Référentiel de certification de l'activité d'information promotionnelle établi par la Haute Autorité de Santé (HAS).

Vous pouvez accéder à vos données, les rectifier, les effacer, demander la limitation de leur traitement, ainsi que définir des directives relatives au sort de vos données après votre décès. Vous pouvez demander la portabilité de vos données traitées à des fins de communications par email. Vous pouvez à tout moment et sans avoir à vous justifier, vous opposer au profilage, vous opposer à recevoir nos communications par courrier postal et par téléphone, retirer votre consentement à recevoir nos communications par email en vous adressant au DPO ou encore demander à être retiré de notre base « prospects ». Toutefois, lorsque vous acceptez d'interagir avec nous à des fins de prospection ou promotion, les traitements ayant pour finalité le respect de la Charte et du Référentiel de certification (planification, gestion, suivi, traçabilité et amélioration continue) ne peuvent pas faire l'objet d'une demande de portabilité, d'opposition ou d'effacement. Pour exercer vos droits, veuillez contacter le DPO de GALAPAGOS : dpo@glpg.com. Pour en savoir plus sur le traitement de vos données, veuillez consulter notre site internet : <http://www.glpg.com/france/>.