

JYSELECA®▼ (filgotynib)

Wytyczne dla fachowego personelu medycznego

Wytyczne te zawierają ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, które należy rozważyć przepisując filgotynib pacjentom. Należy się z nimi zapoznać wraz z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL).



Filgotynib jest selektywnym, odwracalnym inhibitorem kinaz janusowych (JAK). W badaniach biochemicznych filgotynib preferencyjnie hamował aktywność JAK1 w porównaniu do JAK2, JAK3 oraz TYK2. Filgotynib jest przyjmowany doustnie i jest wskazany do stosowania w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) oraz w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG).

Informacje dotyczące bezpieczeństwa oraz punkty do omówienia zawarte w tych wytycznych stanowią kontekst oraz zalecenia dotyczące zarządzania ryzykiem w odniesieniu do kluczowych aspektów bezpieczeństwa w ramach informacji zawartych w drukach informacyjnych, tj.:

Ciężkie i oportunistyczne zakażenia

Potencjalne ryzyko wad rozwojowych płodu w przypadku przyjmowania filgotynibu w okresie ciąży

Potencjalny wpływ na płodność u mężczyzn

Potencjalne ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Potencjalne ryzyko wystąpienia poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (ang. *Major Cardiovascular Events*, MACE)

Przepisywanie pacjentom w bardzo podeszłym wieku (75 lat i starszym)

Omawiając stosowanie filgotynibu z pacjentami, należy:

- przekazać każdemu pacjentowi **Kartę Ostrzeżeń dla Pacjenta** (KOP) oraz wyjaśnić, że zawiera ona ważne informacje, o których należy pamiętać przed, podczas oraz po leczeniu filgotynibem;
- poinformować pacjentów, że wraz z Kartą Ostrzeżeń dla Pacjenta należy się zapoznać również z **Ulotką informacyjną dla pacjenta**;
- poinformować pacjentów, że inny fachowy personel medyczny zajmujący się ich opieką powinien zapoznać się z KOP.

Zakażenia

Filgotynib zwiększa ryzyko wystąpienia ciężkich zakażeń, w tym zakażeń oportunistycznych oraz reaktywacji zakażeń wirusowych, jak np. półpasiec:

- Nie wolno przypisywać filgotynibu (tj. jest on przeciwwskazany) pacjentom z aktywną gruźlicą lub aktywnym ciężkim zakażeniem.
- Przed rozpoczęciem leczenia filgotynibem pacjentów należy poddać przesiewowym badaniom w kierunku gruźlicy (TB). Nie należy podawać filgotynibu pacjentom z aktywną gruźlicą. W przypadku pacjentów z utajoną gruźlicą, przed zastosowaniem filgotynibu należy rozpocząć standardowe leczenie przeciwprątkowe.
- Pacjenci przyjmujący filgotynib są narażeni na większe ryzyko wystąpienia półpaśca (*herpes zoster*). W przypadku wystąpienia półpaśca u pacjenta należy tymczasowo przerwać leczenie filgotynibem i zastosować odpowiedni lek przeciwwirusowy. Nie wznowiać leczenia filgotynibem do momentu ustąpienia zakażenia. Przed rozpoczęciem leczenia filgotynibem należy rozważyć profilaktyczne szczepienie przeciwko półpaścowi.
- Przed rozpoczęciem leczenia filgotynibem należy wykonać przesiewowe badania w kierunku wirusowego zapalenia wątroby, a w trakcie leczenia filgotynibem monitorować pacjentów pod kątem reaktywacji zakażenia, zgodnie z wytycznymi klinicznymi.
- Nie należy podawać żywych, atenuowanych szczepionek podczas leczenia filgotynibem ani bezpośrednio przed jego rozpoczęciem. Przed rozpoczęciem leczenia filgotynibem zaleca się, aby u pacjentów przeprowadzono wszystkie szczepienia zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi dotyczącymi szczepień ochronnych. Zostavax™ jest przykładem żywych atenuowanych szczepionek, stosowanych jako profilaktyka półpaśca lub szczepionka BCG przeciwko gruźlicy.

W przypadku wystąpienia nowego zakażenia podczas leczenia:

- Należy wykonać badania diagnostyczne i zastosować odpowiednie leczenie przeciwdrobnoustrojowe oraz dokładnie monitorować stan pacjenta.
- W przypadku wystąpienia ciężkiego zakażenia lub gruźlicy, należy przerwać leczenie filgotynibem do momentu ustąpienia zakażenia.
- W przypadku braku odpowiedzi na leczenie przeciwdrobnoustrojowe należy tymczasowo przerwać leczenie filgotynibem do momentu opanowania zakażenia.

Należy poinformować pacjentów, aby w razie pojawienia się objawów wskazujących na zakażenie natychmiast zwrócili się po pomoc medyczną. KOP zawiera informacje, kiedy pacjent powinien skontaktować się z lekarzem. Ma to na celu jak najszybsze zapewnienie odpowiedniego leczenia, aby umożliwić opanowanie zakażenia.

Antykoncepcja, ciąża i karmienie piersią

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję, w tym śmiertelność płodów oraz działanie teratogenne, przy ekspozycjach porównywalnych do filgotynibu podawanego ludziom w dawce 200 mg raz na dobę (punkt 5.3 ChPL). Obserwowano wady i (lub) zmiany rozwojowe narządów wewnętrznych i układu kostnego. W związku z brakiem wystarczających danych dotyczących stosowania filgotynibu u kobiet w ciąży, nie jest znany wpływ tych obserwacji nieklinicznych na stosowanie u kobiet.

Z pacjentkami w wieku rozrodczym należy omówić następujące kwestie:

- Nie wolno stosować filgotynibu (jest przeciwwskazany) w okresie ciąży. Nie należy podawać filgotynibu kobietom, które w najbliższym czasie planują zajść w ciążę, np. w ciągu kolejnych 3 miesięcy.
- Pacjentki w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia oraz przez przynajmniej 1 tydzień po zakończeniu leczenia filgotynibem.
- Należy poinformować pacjentkę o konieczności natychmiastowego przerwania przyjmowania filgotynibu i niezwłocznego powiadomienia lekarza prowadzącego o podejrzeniu zajścia w ciążę lub o potwierdzonej ciąży.
- Nie należy stosować filgotynibu u pacjentek karmiących lub planujących karmić piersią. Nie wiadomo czy filgotynib przenika do mleka ludzkiego.

Karta Ostrzeżeń dla Pacjenta przypomina pacjentkom o tych ważnych kwestiach. W przypadku kobiet w wieku rozrodczym należy w szczególności podkreślić istotność systematycznego stosowania skutecznych metod antykoncepcji.

Płodność u mężczyzn

W badaniach na zwierzętach, u szczurów i psów obserwowano zmniejszenie płodności, zaburzenie spermatogenezy oraz następstwa histopatologiczne w męskich narządach płciowych, których mechanizm pozostaje nieznany. Działania te nie były całkowicie odwracalne przy marginesie ekspozycji wynoszącym około od 7- do 9-krotności ekspozycji u ludzi przy dawce 200 mg raz na dobę.

Obecnie nieznany jest potencjalny wpływ filgotynibu na produkcję nasienia oraz płodność u mężczyzn. Nie wiadomo czy te potencjalne działania są odwracalne. Prowadzone są obecnie badania, mające na celu ocenę potencjalnego wpływu filgotynibu na produkcję nasienia.

Ważne jest omówienie tej kwestii z pacjentami płci męskiej, w szczególności tymi, którzy planują spłodzenie dziecka obecnie lub w przyszłości. Zaleca się okresowe omawianie tej kwestii na wypadek, gdyby plany pacjenta dotyczące reprodukcji uległy zmianie. W razie ewentualnej chęci pacjenta zostania ojcem, należy udzielić mu porady dotyczącej następujących punktów w oparciu o dostępne dane:

- Istnieje ryzyko zmniejszenia płodności lub bezpłodności w związku z możliwym wpływem filgotynibu na produkcję nasienia, mimo że wpływ filgotynibu na płodność oraz produkcję nasienia u mężczyzn jest obecnie nieznany.
- Odwracalność jakiegokolwiek negatywnego wpływu na produkcję nasienia nie jest obecnie znana, dlatego zmniejszenie płodności może być nieodwracalne. W najgorszym przypadku może to prowadzić do niepłodności, która może być nieodwracalna.
- Brak danych z badań z udziałem ludzi lub zwierząt wskazujących na wpływ filgotynibu na męskie hormony lub męskie narządy płciowe, inny niż możliwość zmniejszenia liczebności plemników.
- Brak danych z badań z udziałem ludzi lub zwierząt, wskazujących na wpływ filgotynibu na funkcje seksualne lub libido u mężczyzn/samców.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa - zakrzepica żył głębokich (ZŻG) lub zatorowość płucna (ZP)

Zgłaszano zdarzenia zakrzepowo-zatorowe w postaci zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u pacjentów leczonych inhibitorami JAK, w tym filgotynibem. Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów JAK, filgotynib powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia ZŻG/ZP, takimi jak podeszły wiek, otyłość, palenie, ZŻG/ZP w wywiadzie lub u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym i długotrwale unieruchomionych¹. KOP zawiera informacje dla pacjentów o objawach ZŻG/ZP, aby wiedzieli, kiedy należy zwrócić się o pomoc medyczną.

W związku z powyższym:

- W razie wystąpienia klinicznych cech ZŻG/ZP należy przerwać leczenie filgotynibem, a pacjentów bezzwłocznie poddać badaniom, i następnie zastosować odpowiednie leczenie.

Poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE)

Pacjenci z RZS są narażeni na zwiększone ryzyko zaburzeń sercowo-naczyniowych w porównaniu z ogólną populacją, którego nie można w pełni wyjaśnić na podstawie tradycyjnych czynników ryzyka, co sugeruje, że zwiększone ryzyko może mieć związek ze specyfiką RZS (ogólnoustrojowe zapalenie i aktywność choroby)²⁻³. Nie wiadomo, czy stosowanie filgotynibu ma wpływ na zwiększone ryzyko zaburzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z RZS.

Pacjenci z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego są bardziej narażeni na wystąpienie zaburzeń sercowo-naczyniowych ze względu na tradycyjne czynniki ryzyka oraz aktywność choroby zapalnej⁴⁻⁵.

Należy zachować ostrożność w stosowaniu filgotynibu u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Standardem opieki klinicznej⁶⁻¹⁰ jest kontrola typowych czynników ryzyka choroby układu sercowo-naczyniowego (np. nadciśnienie, palenie, cukrzyca, otyłość). W badaniach klinicznych fazy III z randomizacją i grupą kontrolną, leczenie filgotynibem pacjentów z RZS było związane z zależnym od dawki zwiększeniem parametrów lipidowych, w tym stężenia cholesterolu całkowitego oraz cholesterolu frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL), podczas gdy stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości (LDL) uległo nieznacznemu zwiększeniu. Parametry lipidowe należy monitorować 12 tygodni po rozpoczęciu leczenia i później, zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej dla hiperlipidemii.

U większości pacjentów, którzy rozpoczęli terapię statynami podczas przyjmowania filgotynibu, stężenie cholesterolu LDL powróciło do wartości sprzed leczenia. Nie ustalono wpływu takiego zwiększenia parametrów lipidowych na zachorowalność i śmiertelność związanych z chorobami układu sercowo-naczyniowego.

Przepisywanie leku Jyseleca pacjentom w bardzo podeszłym wieku (75 lat i starszym)

U pacjentów w bardzo podeszłym wieku, 75 lat i starszych, zwykle występują poważne choroby współistniejące, w tym ciężkie zakażenia, niż u młodszych pacjentów, a doświadczenie kliniczne w tej grupie wiekowej pacjentów z RZS jest ograniczone. Dlatego, dla pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w wieku 75 lat i starszych, zaleca się podawanie filgotynibu w dawce początkowej 100 mg raz na dobę.

Brak danych dotyczących stosowania u pacjentów w wieku 75 lat i starszych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. W związku z tym nie zaleca się stosowania produktu Jyseleca w tej populacji.

Piśmiennictwo

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

Dodatkowe informacje

Niniejsze wytyczne nie mają na celu przekazanie pełnego opisu zagrożeń związanych ze stosowaniem filgotynibu. Pełny opis ryzyk oraz bardziej szczegółowe informacje dotyczące stosowania filgotynibu podane są w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL).

▼Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie.

Należy zgłaszać wszelkie podejrzewane zdarzenia niepożądane, błędy w stosowaniu leku lub reklamacje dotyczące produktu leczniczego. Patrz punkt 4.8 ChPL w celu uzyskania szczegółowych informacji. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa,

tel: 22 492 13 01, faks: 22 492 13 09

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

lub bezpośrednio do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego: drugsafety@sobi.com lub cee-safety@sobi.com.

Kontakt:

W razie jakichkolwiek pytań lub konieczności uzyskania dodatkowych egzemplarzy Karty Ostrzeżeń dla Pacjenta (KOP) prosimy o kontakt:

Swedish Orphan Biovitrum Sp. z o.o. oddział w Polsce

Aleje Jerozolimskie 96, 00-807, Warszawa

Tel: +48 22 206 98 63

cee-medical@sobi.com



Sobi jest znakiem towarowym firmy Swedish Orphan Biovitrum AB (publ).

Jyseleca jest znakiem towarowym firmy Galapagos N.V.

© 2021 Swedish Orphan Biovitrum AB (publ) - Wszystkie prawa zastrzeżone. www.sobi.com

NP-20999. Data przygotowania: Marzec 2022