

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Jyseleca 100 mg filmovertrukne tabletter
Jyseleca 200 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Jyseleca 100 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder filgotinibmaleat svarende til 100 mg filgotinib.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver 100 mg filmovertrukket tablet indeholder 76 mg lactose (som monohydrat).

Jyseleca 200 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder filgotinibmaleat svarende til 200 mg filgotinib.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver 200 mg filmovertrukket tablet indeholder 152 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet.

Jyseleca 100 mg filmovertrukne tabletter

Beige 12 × 7 mm, kapselformet, filmovertrukket tablet præget med "G" på den ene side og "100" på den anden side.

Jyseleca 200 mg filmovertrukne tabletter

Beige 17 × 8 mm, kapselformet, filmovertrukket tablet præget med "G" på den ene side og "200" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Reumatoid arthritis

Jyseleca er indiceret til behandling af moderat til svær aktiv reumatoid arthritis hos voksne patienter, som har opnået utilstrækkelig respons på, eller som er intolerante for et eller flere *disease-modifying anti-rheumatic drugs* (DMARD'er). Jyseleca kan anvendes som monoterapi eller i kombination med methotrexat (MTX).

Colitis ulcerosa

Jyseleca er indiceret til behandling af voksne patienter med moderat til svær aktiv colitis ulcerosa, som har haft et utilstrækkeligt respons med, tabt respons til, eller var intolerant over for enten konventionel behandling eller en biologisk agens.

4.2 Dosering og administration

Behandling med filgotinib skal initieres af en læge med erfaring i behandlingen af reumatoid arthritis eller colitis ulcerosa.

Dosering

Reumatoid arthritis

Den anbefalede dosis filgotinib til voksne patienter er 200 mg én gang dagligt. Hos voksne med øget risiko for VTE, MACE og malignitet (se pkt. 4.4) er den anbefalede dosis 100 mg én gang dagligt og kan optrappes til 200 mg én gang dagligt i tilfælde af utilstrækkelig sygdomskontrol. Ved langvarig behandling skal den laveste effektive dosis anvendes.

Colitis ulcerosa

Induktionsbehandling

Den anbefalede dosis til induktionsbehandling er 200 mg én gang dagligt.

Til patienter med colitis ulcerosa, som ikke viser en tilstrækkelig behandlingsfordel under den indledende 10-ugers behandling, kan yderligere 12-ugers induktionsbehandling med filgotinib 200 mg én gang dagligt give yderligere lindring af symptomer (se pkt. 5.1). Patienter, som ikke har haft nogen behandlingsfordel efter 22 ugers behandling bør seponere filgotinib.

Vedligeholdelsesbehandling

Den anbefalede dosis til vedligeholdelsesbehandling er 200 mg én gang dagligt. Hos voksne med højere risiko for VTE, MACE og malignitet (se pkt. 4.4) er den anbefalede dosis til vedligeholdelsesbehandling 100 mg én gang dagligt. I tilfælde af opblussen af sygdommen kan dosis optrappes til 200 mg én gang dagligt. Ved langvarig behandling skal den laveste effektive dosis anvendes.

Laboratorieovervågning og initiering eller afbrydelse af dosis

Vejledning i laboratorieovervågning og initiering eller afbrydelse af dosis er angivet i tabel 1. Behandlingen skal afbrydes, hvis en patient udvikler en alvorlig infektion, indtil infektionen er under kontrol (se pkt. 4.4).

Tabel 1: Laboratorieværdier og vejledning i overvågning

Laboratorieværdier	Handling	Vejledning i overvågning
Absolut neutrofilantal (ANC)	Behandling må ikke initieres eller skal afbrydes, hvis ANC er $< 1 \times 10^9$ celler/l. Behandling kan genoptages, når ANC er over denne værdi igen	Inden initiering af behandling og derefter i henhold til rutinemæssig patientbehandling
Absolut lymfocytantal (ALC)	Behandling må ikke initieres eller skal afbrydes, hvis ALC er $< 0,5 \times 10^9$ celler/l. Behandling kan genoptages, når ALC er over denne værdi igen	
Hæmoglobin (Hb)	Behandlingen må ikke initieres eller skal afbrydes, hvis Hb er < 8 g/dl (4,96 mmol/l). Behandlingen kan påbegyndes igen, når Hb igen er over denne værdi	
Lipidværdier	Patienterne skal behandles i henhold til internationale kliniske retningslinjer for hyperlipidæmi	12 uger efter initiering af behandling og derefter i henhold til internationale kliniske retningslinjer for hyperlipidæmi

Særlige populationer

Ældre

Reumatoid arthritis

Hos patienter med reumatoid arthritis i alderen 65 år og derover er den anbefalede dosis 100 mg én gang dagligt og kan optrappes til 200 mg én gang dagligt i tilfælde af utilstrækkelig sygdomskontrol (se pkt. 4.4). Ved langvarig behandling skal den laveste effektive dosis anvendes.

Colitis ulcerosa

Hos patienter med colitis ulcerosa i alderen 65 år og derover er den anbefalede dosis til induktionsbehandling 200 mg én gang dagligt og til vedligeholdelsesbehandling 100 mg én gang dagligt (se pkt. 4.4). I tilfælde af opblussen af sygdommen kan dosis optrappes til 200 mg én gang dagligt. Ved langvarig behandling skal den laveste effektive dosis anvendes. Filgotinib anbefales ikke til patienter i alderen 75 år og derover, da der ikke er data for denne population.

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig for patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance $[CrCl] \geq 60$ ml/min). En dosis på 100 mg filgotinib en gang dagligt er anbefalet til patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion ($CrCl$ 15 til < 60 ml/min). Filgotinib er ikke blevet undersøgt hos patienter med nyresygdom i slutstadiet ($CrCl < 15$ ml/min) og anbefales derfor ikke til brug hos disse patienter (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig for patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh A eller B). Filgotinib er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C) og anbefales derfor ikke til brug hos disse patienter (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Filgotinibs sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Oral anvendelse.

Jyseleca kan tages med eller uden mad (se pkt. 5.2). Det er ikke blevet undersøgt, om tabletterne kan deles, knuses eller tygges, og det anbefales, at tabletterne sluges hele.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Aktiv tuberkulose (TB) eller aktive alvorlige infektioner (se pkt. 4.4).

Graviditet (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Filgotinib må kun anvendes, hvis der ikke er egnede behandlingsalternativer til patienter, der er:

- 65 år gamle og derover
- patienter med en anamnese med aterosklerotisk kardiovaskulær sygdom eller andre kardiovaskulære risikofaktorer (såsom nuværende eller tidligere langtidsrygere)
- patienter med malignitetsrisikofaktorer (f.eks. nuværende malignitet eller en anamnese med malignitet)

Immunsupprimerende lægemidler

Kombination af filgotinib med andre potente immunsupprimerende lægemidler såsom ciclosporin, tacrolimus, biologiske lægemidler eller andre Januskinase (JAK)-hæmmere er ikke anbefalet, da en risiko for additiv immunsuppression ikke kan udelukkes.

Infektioner

Der er blevet rapporteret infektioner, inklusive alvorlige infektioner, hos patienter, som fik filgotinib. Den hyppigst rapporterede alvorlige infektion med filgotinib var lungebetændelse (se pkt. 4.8). Blandt opportunistiske infektioner blev TB, øsofageal candidiasis og cryptokokkose rapporteret med filgotinib.

Risici og fordele ved behandlingen skal overvejes, inden filgotinib initieres hos patienter:

- med kronisk eller recidiverende infektion
- som er blevet eksponeret for TB
- med en anamnese med en alvorlig eller opportunistisk infektion
- som har boet eller rejst i områder med endemisk TB eller endemisk mykose; eller
- med underliggende tilstande, der kan prædisponere dem for infektion.

Patienterne skal overvåges nøje for udvikling af tegn og symptomer på infektion under og efter behandling med filgotinib. Hvis der opstår en infektion i løbet af behandling med filgotinib, skal patienten overvåges omhyggeligt, og filgotinibbehandlingen skal afbrydes midlertidigt, hvis patienten ikke responderer på standard antimikrobiel behandling. Filgotinibbehandlingen kan genoptages, når infektionen er under kontrol.

Da der er en højere forekomst af infektioner hos ældre og hos diabetespopulationer generelt, bør der udvises forsigtighed, når ældre og patienter med diabetes behandles. Hos patienter i alderen 65 år og derover må filgotinib kun anvendes, hvis der ikke er egnede behandlingsalternativer (se pkt. 4.2).

Tuberkulose

Patienter skal screenes for TB, inden filgotinib initieres. Filgotinib må ikke administreres til patienter med aktiv TB (se pkt. 4.3). Hos patienter med latent TB skal der gives standard antimykobakteriel behandling inden administration af filgotinib.

Patienter skal overvåges for udvikling af tegn og symptomer på TB, herunder patienter, som testede negativ for latent TB-infektion, inden behandlingsinitiering.

Viral reaktivering

Der blev rapporteret viral reaktivering, inklusive tilfælde af reaktivering af herpesvirus (f.eks. helvedesild), i kliniske studier (se pkt. 4.8). I kliniske studier hos patienter med reumatoid arthritis syntes risikoen for herpes zoster at være højere hos kvindelige patienter, asiatiske patienter, patienter ≥ 50 år, patienter med en anamnese med herpes zoster, patienter med en anamnese med kronisk lungesygdom og patienter behandlet med filgotinib 200 mg en gang daglig. Hvis en patient udvikler helvedesild, skal behandling med filgotinib afbrydes midlertidigt, indtil episoden er afhjulpet.

Screening for viral hepatitis og monitorering for reaktivering skal udføres i overensstemmelse med kliniske retningslinjer inden initiering og under behandling med filgotinib. Patienter, som var positive for både hepatitis-C antistoffer og hepatitis-C virus RNA, blev udelukket fra kliniske studier. Patienter, som var positive for hepatitis-B overfladeantigen eller hepatitis-B virus DNA, blev udelukket fra kliniske studier.

Malignitet

Der er blevet rapporteret lymfom og andre maligniteter hos patienter, der får JAK-hæmmere, herunder filgotinib. I et stort randomiseret, aktivt kontrolleret studie med tofacitinib (en anden JAK-hæmmer) hos patienter med reumatoid arthritis i alderen 50 år og derover, med mindst én yderligere kardiovaskulær risikofaktor, blev der observeret en højere forekomst af maligniteter, især lungekræft, lymfom og non-melanom hudkræft (NMSC) med tofacitinib sammenlignet med TNF-hæmmere.

Hos patienter i alderen 65 år og derover, patienter, der er nuværende eller tidligere langtidsrygere, eller har andre malignitetsrisikofaktorer (f.eks. nuværende malignitet eller anamnese med malignitet), må filgotinib kun anvendes, hvis der ikke er egnede behandlingsalternativer.

Non-melanom hudkræft

Der er blevet rapporteret NMSC hos patienter, som blev behandlet med filgotinib. Det anbefales, at alle patienter, især dem som har en øget risiko for hudkræft, får foretaget regelmæssige hudundersøgelser.

Hæmatologiske anomalier

$ANC < 1 \times 10^9$ celler/l (se pkt. 4.8) og $ALC < 0,5 \times 10^9$ celler/l blev rapporteret hos ≤ 1 % af patienterne i kliniske studier af reumatoid arthritis og i < 3 % af patienterne i kliniske studier af colitis ulcerosa. Behandling må ikke initieres eller skal afbrydes midlertidigt hos patienter med en $ANC < 1 \times 10^9$ celler/l, $ALC < 0,5 \times 10^9$ celler/l eller hæmoglobin < 8 g/dl (4,96 mmol/l), der observeres under rutinemæssig patientbehandling (se pkt. 4.2).

Vaccinationer

Brug af levende vacciner under, eller umiddelbart inden behandling med filgotinib, anbefales ikke. Det anbefales, at immuniseringer, inklusive profylaktiske zoster-vaccinationer, opdateres i overensstemmelse med aktuelle immuniseringsretningslinjer inden initiering af filgotinibbehandling.

Lipider

Behandling med filgotinib var forbundet med dosisafhængige stigninger i lipidværdier, inklusive total kolesterol, og niveauer af højdensitet lipoprotein (HLD), mens værdier af lavdensitet lipoprotein (LDL) var let forhøjede (se pkt. 4.8). LDL-kolesterol vendte tilbage til niveauerne før behandling hos størstedelen af patienter, som påbegyndte statinbehandling, mens de tog filgotinib. Virkningen af disse stigninger i lipidværdier på kardiovaskulær morbiditet og mortalitet er ikke blevet klarlagt (se pkt. 4.2 for monitoreringsvejledning).

Alvorlige kardiovaskulære hændelser (MACE)

Der er observeret MACE-hændelser hos patienter, der tager filgotinib.

I et stort randomiseret, aktivt kontrolleret studie med tofacitinib (en anden JAK-hæmmer) hos patienter med reumatoid arthritis i alderen 50 år og derover med mindst én yderligere kardiovaskulær risikofaktor blev der observeret en højere forekomst af alvorlige kardiovaskulære hændelser (MACE), defineret som kardiovaskulær død, ikke-dødeligt myokardieinfarkt (MI) og ikke-dødeligt slagtilfælde med tofacitinib sammenlignet med TNF-hæmmere.

Hos patienter i alderen 65 år og derover, patienter, der er nuværende eller tidligere langtidsrygere, og patienter med en anamnese med aterosklerotisk kardiovaskulær sygdom eller andre kardiovaskulære risikofaktorer, må filgotinib kun anvendes, hvis der ikke er egnede behandlingsalternativer.

Venøs tromboembolisme (VTE)

Der er rapporteret hændelser med dyb venetrombose (DVT) og lungeemboli (PE) hos patienter, der får JAK-hæmmere, herunder filgotinib.

I et stort randomiseret, aktivt kontrolleret studie med tofacitinib (en anden JAK-hæmmer) hos patienter med reumatoid arthritis i alderen 50 år og derover med mindst én yderligere kardiovaskulær risikofaktor blev der observeret en højere forekomst af VTE, herunder dyb venetrombose (DVT) og lungeemboli (PE) med tofacitinib sammenlignet med TNF-hæmmere.

Hos patienter med kardiovaskulære eller malignitetsrisikofaktorer (se også pkt. 4.4 "Alvorlige kardiovaskulære hændelser (MACE)" og "Malignitet") må filgotinib kun anvendes, hvis der ikke er egnede behandlingsalternativer.

Hos patienter med kendte VTE-risikofaktorer andet end kardiovaskulære eller malignitetsrisikofaktorer skal filgotinib anvendes med forsigtighed. VTE-risikofaktorer andet end kardiovaskulære eller malignitetsrisikofaktorer omfatter tidligere VTE, patienter, der gennemgår en større operation, immobilisering, brug af kombinerede hormonelle kontrceptiva eller hormonsubstitutionsterapi, medfødte koagulopatis.

Patienter skal revurderes regelmæssigt under filgotinibbehandling for at vurdere ændringer i VTE-risiko.

Vurder straks patienter med tegn og symptomer på VTE, og afbryd filgotinib hos patienter med formodet VTE uanset dosis.

Anvendelse til patienter i alderen 65 år og derover

I betragtning af den øgede risiko for MACE, maligniteter, alvorlige infektioner og dødelighed af alle årsager hos patienter i alderen 65 år og derover, som observeret i et stort randomiseret studie med tofacitinib (en anden JAK-hæmmer), må filgotinib kun anvendes til disse patienter, hvis der ikke er egnede behandlingsalternativer.

Lactoseindhold

Patienter med sjælden arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose-galactose-malabsorption bør ikke tage dette lægemiddel.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andre lægemidlers virkning på filgotinib

Filgotinib metaboliseres primært af carboxylesterase 2 (CES2), som kan hæmmes *in vitro* af lægemidler såsom fenofibrat, carvedilol, diltiazem eller simvastatin. Den kliniske relevans af denne interaktion er ikke kendt.

Filgotinibs virkning på andre lægemidler

Filgotinib er ikke en klinisk relevant hæmmer eller induktor af de fleste enzymer eller transportører, der normalt er involveret i interaktioner såsom cytochrom P450 (CYP)-enzymer og UDP-glucuronosyltransferaser (UGT).

In vitro-studier er inkonklusive med hensyn til potentialet for at filgotinib inducerer CYP2B6. *In vivo*-induktion kan ikke udelukkes.

In vitro-studier er inkonklusive med hensyn til potentialet for at filgotinib inducerer eller hæmmer CYP1A2. Der er ikke udført nogen kliniske studier for at undersøge interaktionerne med CYP1A2-substraterne, og derfor er filgotinibs potentielle *in vivo*-virkning på samtidig induktion og hæmning af CYP1A2 ikke kendt. Det anbefales at udvise forsigtighed, når filgotinib administreres samtidig med CYP1A2-substrater med et smalt terapeutisk indeks.

I et klinisk farmakologisk studie var der ingen virkning på farmakokinetikken for de kombinerede kontraktiva ethinylestradiol og levonorgestrel ved samtidig administration med filgotinib, hvorfor en dosisjustering af orale kontraktiva ikke er nødvendig.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertile kvinder/ prævention

Fertile kvinder skal anvende sikker kontraktion under behandlingen og i mindst 1 uge efter ophør af filgotinibbehandling.

Graviditet

Der foreligger ingen eller begrænsede data fra brugen af filgotinib hos gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Baseret på fund hos dyr kan filgotinib forårsage fosterskader og er derfor kontraindiceret under graviditet (se pkt. 4.3).

Amning

Det er ukendt, om filgotinib udskilles i human mælk. En risiko for nyfødte børn/spædbørn, der ammes, kan ikke udelukkes. Jyseleca må ikke anvendes under amning.

Fertilitet

Der blev i dyreforsøg observeret nedsat fertilitet, nedsat spermatogenese og histopatologiske virkninger på hanlige kønsorganer (se pkt. 5.3). Data fra to dedikerede, kliniske fase 2 studier (MANTA og MANTA RAY, n = 240), til vurdering af den humane testikulære sikkerhed hos mænd med inflammatorisk arthritis og inflammatoriske tarmsygdomme viste ingen forskel mellem behandlingsgrupperne i den andel af patienter, der havde et fald i sædparametre på 50 % eller mere i forhold til *baseline* ved uge 13 (samlet primært endepunkt: filgotinib 6,7 %, placebo 8,3 %) og ved uge 26. Desuden viste data ingen relevante ændringer i kønshormonniveauer eller ændring i sædparametre på tværs af behandlingsgrupper i forhold til *baseline*. Generelt tydede disse kliniske data ikke på filgotinib-relaterede virkninger på testikelfunktionen.

Dyreforsøg indikerede ikke virkninger vedrørende fertilitet hos kvinder.

4.7 Virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Filgotinib påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienterne skal imidlertid informeres om, at der er blevet rapporteret svimmelhed under behandling med Jyseleca (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofil

Reumatoid arthritis

De hyppigst rapporterede bivirkninger er kvalme (3,5 %), øvre luftvejsinfektion (3,3 %), urinvejsinfektion (1,7 %), svimmelhed (1,2 %) og lymfopeni (1,0 %).

Colitis ulcerosa

Generelt var den overordnede sikkerhedsprofil observeret hos filgotinib-behandlede patienter med colitis ulcerosa i overensstemmelse med sikkerhedsprofilen observeret hos patienter med reumatoid arthritis.

Tabelopstilling over bivirkninger

De følgende bivirkninger er baseret på kliniske studier (tabel 2). Bivirkningerne er anført nedenfor efter organsystemklasse og hyppighed. Hyppighed er defineret som følger: almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$).

Tabel 2: Bivirkninger

Hyppighed ^a	Bivirkning
<i>Infektioner og parasitære sygdomme</i>	
Almindelig	Urinvejsinfektion Øvre luftvejsinfektion
Ikke almindelig	Helvedesild Lungebetændelse Sepsis
<i>Blod og lymfesystem</i>	
Almindelig	Lymfopeni
Ikke almindelig	Neutropeni

Hyppighed ^a	Bivirkning
<i>Metabolisme og ernæring</i>	
Ikke almindelig	Hyperkolesterolæmi
<i>Nervesystemet</i>	
Almindelig	Svimmelhed
<i>Mave-tarm-kanalen</i>	
Almindelig	Kvalme
<i>Undersøgelser</i>	
Ikke almindelig	Forhøjet blodkreatininfosfokinase

a Hyppighed baseret på placebokontrolleret periode før nødbehandling (uge 12) samlet på tværs af FINCH 1 og 2 samt DARWIN 1 og 2, for patienter med reumatoid arthritis, som fik filgotinib 200 mg. Hyppigheder rapporteret i SELECTION studiet hos patienter med colitis ulcerosa, som fik filgotinib 200 mg, var generelt i overensstemmelse med dem rapporteret i reumatoid arthritis-studierne.

Ændringer i laboratorieværdier

Kreatinin

Der er observeret en stigning i serumkreatinin med filgotinibbehandling. I uge 24 i fase 3-studier (FINCH 1, 2 og 3) var den gennemsnitlige (SD) stigning i serumkreatinin fra baseline hhv. 0,07 (0,12) og 0,04 (0,11) mg/dl for hhv. filgotinib 200 mg og 100 mg. Gennemsnitlige kreatininværdier forblev inden for normalområdet.

Lipider

Behandling med filgotinib var forbundet med dosisafhængige stigninger i total kolesterol, og HDL-niveauer, mens LDL-niveauer var let forhøjede. LDL/HDL-forhold var generelt uforandrede. Der blev observeret lipidændringer inden for de første 12 uger med filgotinibbehandling, hvorefter de forblev stabile.

Serumfosfat

Der er observeret generelt lette, forbigående eller intermitterende og dosisafhængige fald i serumfosfatniveauer under behandling med filgotinib og bedring uden seponering af behandlingen. Ved uge 24 i fase 3-studier (FINCH 1, 2 og 3) blev der rapporteret serumfosfatværdier på mindre end 2,2 mg/dl (nedre normalgrænse) hos 5,3 % og 3,8 % af patienterne, der fik henholdsvis filgotinib 200 mg og 100 mg; der blev ikke rapporteret værdier under 1,0 mg/dl.

I placebokontrollerede fase 3-studier med baggrundsbehandling med DMARD'er (FINCH 1 og FINCH 2) gennem 12 uger blev der rapporteret serumfosfatniveauer på mindre end 2,2 mg/dl hos henholdsvis 1,6 %, 3,1 % og 2,4 % i placebo-, filgotinib 200 mg- og filgotinib 100 mg-grupperne.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Infektioner

Reumatoid arthritis

I placebokontrollerede studier med baggrundsbehandling med DMARD'er (FINCH 1, FINCH 2, DARWIN 1 og DARWIN 2) var hyppigheden af infektion i løbet af 12 uger i gruppen, som fik filgotinib 200 mg, 18,1 % sammenlignet med 13,3 % i placebogruppen. I det MTX-kontrollerede studie, FINCH 3, var hyppigheden af infektion i løbet af 24 uger i gruppen, som fik filgotinib 200 mg monoterapi og filgotinib 200 mg plus MTX-grupperne, hhv. 25,2 % og 23,1 % sammenlignet med 24,5 % i MTX-gruppen. Den overordnede eksponeringsjusterede hændelsesrate (EAIR) for infektioner for gruppen, som fik filgotinib 200 mg, var på tværs af alle syv kliniske fase 2- og 3-studier (2.267 patienter) 26,5 pr. 100 patientårs eksponering (PYE).

I placebokontrollerede studier med baggrundsbehandling med DMARD'er var hyppigheden af alvorlig infektion i løbet af 12 uger i gruppen, som fik filgotinib 200 mg, 1,0 % sammenlignet med 0,6 % i placebogruppen. I det MTX-kontrollerede studie, FINCH 3, var hyppigheden af alvorlig infektion i løbet af 24 uger i gruppen, som fik filgotinib 200 mg monoterapi og filgotinib 200 mg plus MTX-grupperne, hhv. 1,4 % og 1,0 % sammenlignet med 1,0 % i MTX-gruppen. Den overordnede EAIR for

alvorlige infektioner for gruppen, som fik filgotinib 200 mg, var på tværs af alle syv kliniske fase 2- og 3-studier (2.267 patienter) 1,7 pr. 100 PYE. Den mest almindelige alvorlige infektion var lungebetændelse. EAIR for alvorlige infektioner forblev stabil med langvarig eksponering.

I de kliniske reumatoid arthritis-studier var der en højere forekomst af alvorlige infektioner hos patienter i alderen 65 år og derover.

I placebokontrollerede studier med baggrundsbehandling med DMARD'er var hyppigheden af smitsomme ADR'er i løbet af 12 uger i gruppen, som fik filgotinib 200 mg, sammenlignet med placebogruppen: Øvre luftvejsinfektion (3,3 % *versus* 1,8 %), urinvejsinfektion (1,7 % *versus* 0,9 %), pneumoni (0,6 % *versus* 0,4 %) og helvedesild (0,1 % *versus* 0,3 %). De fleste hændelser med helvedesild involverede et enkelt dermatom og var ikke alvorlige. Den overordnede EAIR for herpes zoster på tværs af alle syv kliniske fase 2- og 3-studier (2 267 og 1 647 patienter i alt for henholdsvis 200 mg og 100 mg) var 1,6 og 1,1 pr. 100 PYE hos henholdsvis 200 mg- og 100 mg-gruppen.

Colitis ulcerosa

De typer af alvorlige infektioner rapporteret i de kliniske colitis ulcerosa-studier var generelt lig med dem rapporteret i de kliniske reumatoid arthritis-studier hos behandlingsgrupper med filgotinib som monoterapi.

På tværs af to placebokontrollerede induktionsstudier var hyppigheden af alvorlige infektioner 0,6 % i gruppen med filgotinib 200 mg, 1,1 % i gruppen med filgotinib 100 mg og 1,1 % i placebogruppen. I det placebokontrollerede vedligeholdelsesstudie var hyppigheden af alvorlige infektioner i gruppen med filgotinib 200 mg 1 % sammenlignet med 0 % i den respektive placebogruppe. I vedligeholdelsesstudiet af gruppen med filgotinib 100 mg var hyppigheden af alvorlige infektioner 1,7 % sammenlignet med 2,2 % i den respektive placebogruppe.

Opportunistiske infektioner (eksklusive TB)

I placebokontrollerede reumatoid arthritis-studier med baggrundsbehandling med DMARD'er var der ingen opportunistiske infektioner i løbet af 12 uger i gruppen, som fik filgotinib 200 mg, eller i placebogruppen. I det MTX-kontrollerede studie, FINCH 3, var hyppigheden af opportunistiske infektioner i løbet af 24 uger i gruppen, som fik filgotinib 200 mg monoterapi, filgotinib 200 mg plus MTX og MTX-grupperne, hhv. 0, 0,2 % og 0. Den overordnede EAIR for opportunistiske infektioner for gruppen, som fik filgotinib 200 mg, var på tværs af alle syv kliniske fase 2- og 3-reumatoid arthritis-studier (2 267 patienter) 0,1 pr. 100 PYE.

Kvalme

Kvalme var generelt forbigående og blev rapporteret inden for de første 24 uger med filgotinibbehandling.

Kreatininfosfokinase

Dosisafhængige stigninger i kreatininfosfokinase (CPK) forekom inden for de første 12 uger med filgotinibbehandling, hvorefter de forblev stabile. I uge 24 i fase 3-studier (FINCH 1, 2 og 3) var den gennemsnitlige (SD) stigning i CPK fra baseline -16 (449), 61 (260) og 33 (80) E/l for hhv. placebo, filgotinib 200 mg og 100 mg.

I placebokontrollerede fase 3-studier med baggrundsbehandling med DMARD'er (FINCH 1 og FINCH 2) i løbet af 12 uger blev der rapporteret CPK-stigninger $> 5 \times$ øvre normalgrænse (ULN) hos 0,5 %, 0,3 % og 0,3 % af patienter i grupperne, der fik hhv. placebo, filgotinib 200 mg og filgotinib 100 mg. De fleste stigninger $> 5 \times$ ULN krævede ikke seponering af behandlingen.

Erfaring fra langsigtede forlængelsesstudier

Reumatoid arthritis

Blandt patienterne i det langsigtede forlængelsesstudie DARWIN 3 fik 238 patienter inkluderet fra DARWIN 1 (N = 497) filgotinib 200 mg en gang dagligt i en median varighed på 4,4 år; blandt patienter inkluderet fra DARWIN 2 (N = 242) fik 234 filgotinib 200 mg en gang dagligt i en

median varighed på 4,4 år. I det langsigtede forlængelsesstudie FINCH 4 fik 1.530 patienter filgotinib 200 mg en gang dagligt, og 1.199 patienter fik filgotinib 100 mg en gang dagligt i en medianvarighed på 1,5 år. Sikkerhedsprofilen for filgotinib svarede til sikkerhedsprofilen i fase 2 og fase 3-studierne.

Colitis ulcerosa

I det langsigtede forlængelsesstudie (SELECTION LTE) af patienter, som deltog i SELECTION-studiet, fik patienterne filgotinib 200 mg (N = 871), filgotinib 100 mg (N = 157) eller placebo (N = 133) i medianvarigheder på henholdsvis 55, 36 og 32 uger. Filgotinibs sikkerhedsprofil svarede til den i SELECTIONs induktions- og vedligeholdelsesstudierne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#).

4.9 Overdosering

Filgotinib er blevet administreret i kliniske studier efter en enkelt og daglig administration på op til 450 mg uden dosisbegrænsende toksicitet. Bivirkninger var sammenlignelige med dem, der blev set ved lavere doser, og der blev ikke identificeret nogen specifikke toksiciteter. Farmakokinetiske data efter en enkelt dosis på 100 mg filgotinib hos raske forsøgspersoner indikerer, at cirka 50 % af den administrerede dosis blev udskilt inden for 24 timer efter dosering, og 90 % af dosen er udskilt inden for 72 timer. I tilfælde af en overdosis anbefales det, at patienten monitoreres for tegn og symptomer på bivirkninger. Behandling af en overdosis med filgotinib består af generelle understøttende foranstaltninger, inklusive monitorering af vitale tegn samt observation af patientens kliniske status. Det vides ikke, om filgotinib kan fjernes med dialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsuppressiva, selektive immunsuppressiva, ATC-kode: L04AA45

Virkningsmekanisme

Filgotinib er en adenosintrifosfat (ATP)-kompetitiv og reversibel hæmmer af JAK-familien. JAK'er er intracellulære enzymer, som transmitterer signaler, der kommer fra cytokin- eller vækstfaktorreceptor-interaktioner på cellemembranen. JAK1 er vigtig ved mediering af inflammatoriske cytokinsignaler, JAK2 ved mediering af myelopoese og erythropoese og JAK3 spiller en vigtig rolle i immunhomeostase og lymphopoese. I signalvejen fosforylerer og aktiverer JAKer signaltransducere og transkriptionsaktiverere (STATer), som modulerer intracellulær aktivitet, inklusive genekspression. Filgotinib modulerer disse signalveje ved at forhindre fosforylering og aktivering af STATer. I biokemiske analyser hæmmede filgotinib fortrinsvis aktiviteten af JAK1 og viste en > 5 gange højere styrke af filgotinib for JAK1 sammenlignet med JAK2, JAK3 og TYK2. I humane, cellulære analyser hæmmede filgotinib fortrinsvis JAK1-/JAK3-medieret signalering downstream af de heterodimeriske cytokinreceptorer for interleukin (IL)-2, IL-4 og IL-15, JAK1/2-medieret IL-6 og JAK1-/TYK2-medieret type I interferoner, med funktionel selektivitet over for cytokinreceptorer, som signalerer via JAK2- eller JAK2/TYK2-par. GS-829845, filgotinibs primære metabolit, var ca. 10 gange mindre aktiv end filgotinib i *in vitro*-analyser, mens den udviste en tilsvarende JAK1 præferencemæssig hæmningsaktivitet. I en *in vivo*-rottemodel var den overordnede farmakodynamiske virkning hovedsagelig drevet af metabolitten.

Farmakodynamisk virkning

Hæmning af IL-6-induceret STAT1-fosforylering

Administration af filgotinib resulterede i en dosisafhængig hæmning af IL-6-induceret STAT1-fosforylering i fuldblod fra raske forsøgspersoner. Administration af filgotinib påvirkede ikke JAK2-associeret GM-CSF-induceret STAT5-fosforylering.

Immunglobuliner

I FINCH 1, 2 og 3 forblev mediane og interkvartile intervaller for serum-IgG, IgM og IgA-værdier stort set inden for de normale referenceintervaller gennem 24 ugers behandling med filgotinib hos patienter med reumatoid arthritis og gennem 58 ugers behandling hos patienter med colitis ulcerosa.

Hæmatologiske virkninger

I FINCH 1, 2 og 3 hos patienter med reumatoid arthritis var behandling med filgotinib forbundet med en lille, forbigående stigning i gennemsnitlig ALC, som forblev inden for de normale referenceintervaller og gradvist vendte tilbage til eller tæt på baselineværdier med fortsat behandling i uge 12. I FINCH 1, 2 og 3 forblev mediane hæmoglobinværdier stabile inden for normalområdet gennem 24 ugers behandling med filgotinib. Der forekom et mindre fald i median trombocytantal inden for de første 4 uger med filgotinibbehandling, hvorefter det forblev stabilt i 24 uger. Median trombocytantal forblev inden for normalområdet.

I SELECTION hos patienter med colitis ulcerosa forblev mediane hæmoglobinværdier stabile gennem 58 ugers filgotinib-behandling.

C-reaktivt protein

Der blev observeret fald i serum C-reaktivt protein (CRP) så tidligt som 2 uger efter påbegyndelse af behandling med filgotinib, og de blev opretholdt i løbet af 24 ugers behandling af patienter med reumatoid arthritis og i løbet af 58 ugers behandling af patienter med colitis ulcerosa.

Klinisk virkning og sikkerhed

Reumatoid arthritis

Virkning og sikkerhed af filgotinib én gang dagligt blev vurderet i tre fase 3-studier (FINCH 1, 2 og 3). Disse var randomiserede, dobbeltblindede, multicenterstudier hos patienter med moderat til svært aktiv reumatoid arthritis diagnosticeret i henhold til kriterier fra *American College of Rheumatology (ACR)/European League Against Rheumatism (EULAR) 2010*.

FINCH 1 var et 52 ugers studie hos 1 755 patienter med reumatoid arthritis, som havde utilstrækkeligt respons på MTX. Patienterne fik filgotinib 200 mg en gang dagligt, filgotinib 100 mg en gang dagligt, adalimumab hver 2. uge eller placebo, alle føjet til stabil baggrundsbehandling med MTX. I uge 24 blev patienter, som fik placebo, genrandomiseret til filgotinib 100 mg eller 200 mg en gang dagligt til og med uge 52. Det primære endepunkt var andelen af patienter, som opnåede et ACR20-respons i uge 12.

FINCH 2 var et 24 ugers studie hos 448 patienter med reumatoid arthritis, som havde utilstrækkeligt respons på bDMARD'er. Patienterne fik filgotinib 200 mg en gang dagligt, filgotinib 100 mg en gang dagligt eller placebo, alle føjet til stabil baggrundsbehandling med konventionel(le) syntetisk(e) DMARD(er) (csDMARD[er]; MTX, hydroxychloroquin, sulfasalazin eller leflunomid). Det primære endepunkt var andelen af patienter, som opnåede et ACR20-respons i uge 12.

FINCH 3 var et 52 ugers studie hos 1 249 patienter med reumatoid arthritis, som ikke tidligere havde fået MTX-behandling. Patienterne fik filgotinib 200 mg en gang dagligt plus MTX en gang om ugen, filgotinib 100 mg en gang dagligt plus MTX en gang om ugen, filgotinib 200 mg (monoterapi) en gang dagligt eller MTX (monoterapi) en gang om ugen. Det primære endepunkt var andelen af patienter, som opnåede et ACR20-respons i uge 24.

Klinisk respons

Højere responsrater *versus* placebo eller MTX blev set i uge 2 for ACR20, og disse responser blev opretholdt indtil uge 52.

Behandling med filgotinib 200 mg resulterede i forbedringer for alle individuelle ACR-komponenter, inklusive antallet af ømme og hævede led, patienters og lægers overordnede vurderinger, spørgeskema vedrørende helbredsbedømmelse og funktionsnedsættelse (*Health Assessment Questionnaire Disability Index* (HAQ-DI)), smertevurdering og højsensitivitets CRP, sammenlignet med placebo eller MTX. I to af fase 3-studierne (FINCH 1 og FINCH 2) blev sammenligningen (*versus* placebo) foretaget i tillæg til MTX eller csDMARD(er) (se ovenfor).

Lav sygdomsaktivitet og remission

På tværs af fase 3-studierne opnåede en signifikant større andel af patienter, som blev behandlet med filgotinib 200 mg plus MTX eller anden csDMARD, lav sygdomsaktivitet og/eller remission (DAS28-CRP $\leq 3,2$ og DAS28-CRP $< 2,6$) i uge 12 og 24 sammenlignet med placebo eller MTX. Filgotinib 200 mg var ikke inferior i forhold til adalimumab i uge 12 for DAS28-CRP $\leq 3,2$ i FINCH 1 (tabel 3).

Tabel 3: Klinisk respons i uge 12, 24 og 52 i FINCH 1, 2 og 3

Behandling	FINCH 1 MTX-IR				FINCH 2 bDMARD-IR			FINCH 3 MTX-naive			
	FIL 200 mg	FIL 100 mg	ADA	PBO	FIL 200 mg	FIL 100 mg	PBO	FIL 200 mg + MTX	FIL 100 mg + MTX	FIL 200 mg mono	MTX
	+ MTX				+ csDMARD						
N	475	480	325	475	147	153	148	416	207	210	416
Uge											
ACR20 (procent af patienter)											
12	77***¶	70***	71	50	66***	58***	31	77†††	72††	71††	59
24	78†††	78†††	74	59	69†††	55†††	34	81***	80*	78	71
52	78	76	74	–	–	–	–	75†††	73††	75†††	62
ACR50 (procent af patienter)											
12	47†††¶¶¶	36†††	35	20	43†††	32†††	15	53†††	44†††	46†††	28
24	58†††	53†††	52	33	46†††	35††	19	62†††	57††	58††	46
52	62	59	59	–	–	–	–	62†††	59††	61†††	48
ACR70 (procent af patienter)											
12	26†††¶¶¶	19†††	14	7	22†††	14†	7	33†††	27†††	29†††	13
24	36†††¶	30†††	30	15	32†††	20††	8	44†††	40†††	40†††	26
52	44	38	39	–	–	–	–	48†††	40††	45†††	30
DAS28-CRP $\leq 3,2$ (procent af patienter)											
12	50***###	39***	43	23	41***	37***	16	56†††	50†††	48†††	29
24	61†††§§§¶¶	53†††§§§	50	34	48†††	38†††	21	69†††	63†††	60†††	46
52	66¶	59	59	–	–	–	–	69†††	60††	66†††	48
DAS28-CRP $< 2,6$ (procent af patienter)											
12	34†††§§§¶¶¶	24†††§§	24	9	22†††	25†††	8	40†††	32†††	30†††	17
24	48***§§§¶¶¶	35***§§§	36	16	31†††	26††	12	54***	43***	42†††	29
52	54¶¶	43	46	–	–	–	–	53†††	43††	46†††	31

Behandling	FINCH 1 MTX-IR				FINCH 2 bDMARD-IR			FINCH 3 MTX-naive			
	FIL 200 mg	FIL 100 mg	ADA	PBO	FIL 200 mg	FIL 100 mg	PBO	FIL 200 mg + MTX	FIL 100 mg + MTX	FIL 200 mg mono	MTX
	+ MTX				+ csDMARD						
N	475	480	325	475	147	153	148	416	207	210	416
CDAI, ændring fra baseline (gennemsnitlig)											
12	-26,0 ^{†††}	-23,3 ^{††} †	-23, 5	-20, 3	-26,2 ^{††} †	-23,8 ^{††} †	-17, 3	-27,8 ^{††} †	-26,1 ^{††} †	-27,5 ^{††} †	-22,7
24	-30,6 ^{†††}	-28,6 ^{††} †	-28, 4	-26, 3	-30,9 ^{††} †	-27,8 ^{††}	-25, 4	-31,3 ^{††} †	-30,0 ^{††} †	-31,3 ^{††} †	-28,2
52	-32,9	-30,9	-31, 6	-	-	-	-	-33,8 ^{††} †	-31,9 [†]	-33,6 ^{††} †	-31,2

ADA: adalimumab; bDMARD: biologisk DMARD; csDMARD: konventionel syntetisk DMARD; DMARD: *disease-modifying anti-rheumatic drug*; FIL: filgotinib; IR: utilstrækkelig responder; mono: monoterapi; MTX: methotrexat; PBO: placebo.

* p ≤ 0,05; ** p ≤ 0,01; *** p ≤ 0,001 versus placebo (versus MTX for FINCH 3) (statistisk signifikant forskel med multiplicitetsjustering).

† p ≤ 0,05; †† p ≤ 0,01; ††† p ≤ 0,001 versus placebo (versus MTX for FINCH 3) (nominel p-værdi).

p ≤ 0,05; ## p ≤ 0,01; ### p ≤ 0,001 versus adalimumab for FINCH 1 (non-inferioritetstest, statistisk signifikant forskel med multiplicitetsjustering) (kun analyseret for DAS28-CRP ≤ 3,2 og < 2,6 parvise sammenligninger).

§ p ≤ 0,05; §§ p ≤ 0,01; §§§ p ≤ 0,001 versus adalimumab for FINCH 1 (non-inferioritetstest, nominel p-værdi) (kun analyseret for DAS28-CRP ≤ 3,2 og < 2,6 parvise sammenligninger).

¶ p ≤ 0,05; ¶¶ p ≤ 0,01; ¶¶¶ p ≤ 0,001 versus adalimumab for FINCH 1 (superioritetstest, nominel p-værdi) (kun analyseret for ACR20/50/70 og DAS28-CRP ≤ 3,2 og < 2,6 parvise sammenligninger).

Bemærk: Sammenligninger blev foretaget i tillæg til en stabil baggrundsbehandling med MTX (FINCH 1) eller csDMARD(er) (FINCH 2).

Radiografisk respons

Hæmning af progression af strukturel ledske blev vurderet ved hjælp af den modificerede *Total Sharp Score* (mTSS) og dens komponenter, erosionsscore og ledspalteforsnævringscore i uge 24 og 52 i FINCH 1 og FINCH 3.

Hos patienter med utilstrækkeligt respons på MTX resulterede behandling med filgotinib plus MTX i statistisk signifikant hæmning af progression af strukturel ledske sammenlignet med placebo plus MTX ved uge 24 (tabel 4). Analyser af erosions- og ledspalteforsnævrings-scorer svarede til de overordnede scorer.

Tabel 4: Radiografisk respons i uge 24 og 52 i FINCH 1 og 3

Behandling	FINCH 1 MTX-IR				FINCH 3 MTX-naive			
	FIL 200 mg	FIL 100 mg	ADA	PBO	FIL 200 mg + MTX	FIL 100 mg + MTX	FIL 200 mg mono	MTX
	+ MTX							
N	475	480	325	475	416	207	210	416
Uge								
Modificeret Total Sharp score (mTSS), gennemsnitlig (SD) ændring fra baseline								
24	0,13 (0,94) ^{***}	0,17 (0,91) ^{***}	0,16 (0,95)	0,37 (1,42)	0,21 (1,68)	0,22 (1,53)	-0,04 (1,71) ^{††}	0,51 (2,89)
52	0,21 (1,43)	0,50 (2,10)	0,58 (3,62)	-	0,31 (1,81) ^{†††}	0,23 (1,11) ^{††}	0,33 (1,90) ^{††}	0,81 (3,09)
Andelen af patienter uden radiografisk progression^a								
24	88 % ^{**}	86 %	86 %	81 %	81 % [†]	77 %	83 % [†]	72 %
52	88 %	81 %	82 %	-	81 % ^{††}	76 %	77 %	71 %

ADA: adalimumab; FIL: filgotinib; IR: utilstrækkelig responder; mono: monoterapi; MTX: methotrexat; PBO: placebo.

a Ingen progression defineret som mTSS-ændring ≤ 0.

* p ≤ 0,05; ** p ≤ 0,01; *** p ≤ 0,001 versus placebo (statistisk signifikant forskel med multiplicitetsjustering).

† p ≤ 0,05; †† p ≤ 0,01; ††† p ≤ 0,001 versus placebo (versus MTX for FINCH 3) (nominel p-værdi).

Fysisk funktionsrespons og helbredsrelaterede resultater

Behandling med filgotinib 200 mg resulterede i en signifikant forbedring i fysisk funktion, som målt ved ændring fra *baseline* i HAQ-DI (tabel 5).

Tabel 5: Gennemsnitlig ændring fra *baseline* i HAQ-DI i uge 12, 24 og 52 i FINCH 1, 2 og 3

Behandling	Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i>										
	FINCH 1 MTX-IR				FINCH 2 bDMARD-IR			FINCH 3 MTX-naive			
	FIL 200 mg	FIL 100 mg	ADA	PBO	FIL 200 mg	FIL 100 mg	PBO	FIL 200 mg + MTX	FIL 100 mg + MTX	FIL 200 mg mono	MTX
N	475	480	325	475	147	153	148	416	207	210	416
Uge											
Spørgeskema vedr. helbredsbedømmelse og funktionsnedsættelse (HAQ-DI)											
Baselinescore	1,59	1,55	1,59	1,63	1,70	1,64	1,65	1,52	1,56	1,56	1,60
12	-0,69***	-0,56***	-0,61	-0,42	-0,55***	-0,48***	-0,23	-0,85†††	-0,77†††	-0,76†††	-0,61
24	-0,82†††	-0,75†††	-0,78	-0,62	-0,75†††	-0,60††	-0,42	-0,94***	-0,90**	-0,89†	-0,79
52	-0,93	-0,85	-0,85	-	-	-	-	-1,00†††	-0,97	-0,95†	-0,88

ADA: adalimumab; bDMARD: biologisk DMARD; csDMARD: konventionel syntetisk DMARD; DMARD: *disease-modifying anti-rheumatic drug*; FIL: filgotinib; IR: utilstrækkelig responder; mono: monoterapi; MTX: methotrexat; PBO: placebo.

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ versus placebo (statistisk signifikant forskel med multiplicitetsjustering).

† $p \leq 0,05$; †† $p \leq 0,01$; ††† $p \leq 0,001$ versus placebo (versus MTX for FINCH 3) (nominel p-værdi).

Helbredsstatusresultater blev vurderet vha. *Short Form* helbredsspørgeskema (SF-36). Patienter behandlet med filgotinib 200 mg plus MTX eller anden csDMARD udviste numerisk større forbedring fra *baseline* i scoren for fysisk komponentsammendrag på SF-36 samt i scoren for *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue* (FACIT-F) i uge 12 og 24 sammenlignet med placebo plus MTX/csDMARD eller MTX.

Langsigtet virkning

I et langsigtet fase 2 åbent forlængelsesstudie (DARWIN 3) blev der observeret fortsatte og vedvarende responser, med ACR20/50/70-responser opretholdt i op til 3 år hos patienter, som fik filgotinib 200 mg som monoterapi eller med MTX.

Colitis ulcerosa

Virksomheden og sikkerheden af filgotinib én gang dagligt blev vurderet i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret kombineret fase 2b/3-studie (SELECTION) hos patienter med moderat til alvorligt aktiv colitis ulcerosa (Mayo-score 6 til 12, endoskopisk subscore ≥ 2 , rektal blødning-subscore ≥ 1 , afføringshyppighed-subscore ≥ 1 og lægens samlede vurderingssubscore ≥ 2). SELECTION omfattede to induktionsstudier (UC-1 og UC-2) efterfulgt af et vedligeholdelsesstudie (UC-3), med en samlet varighed på 58 ugers behandling. Patienterne havde lov til at bruge stabile doser af samtidige behandlinger af colitis ulcerosa, herunder orale aminosalicylater, orale kortikosteroider (dosis svarende til prednison op til 30 mg/dag) samt immunmodulatorer (azathioprin, 6-MP eller methotrexat).

UC-1 var et 11 ugers induktionsstudie med 659 patienter med colitis ulcerosa, som var naive til biologisk behandling og havde et utilstrækkeligt respons, tab af respons eller var intolerante over for kortikosteroider eller immunmodulatorer. Patienterne fik filgotinib 200 mg én gang dagligt (N = 245), filgotinib 100 mg én gang dagligt (N = 277) eller placebo (N = 137). Ved *baseline* havde 56 % af patienterne en endoskopisk subscore på 3. 24 % fik udelukkende orale kortikosteroider, 23 % udelukkende immunmodulatorer, 7 % kortikosteroider og immunmodulatorer og 47 % fik hverken kortikosteroider eller immunmodulatorer.

UC-2 var et 11 ugers induktionsstudie med 689 patienter med colitis ulcerosa, som var biologisk erfarne og havde et utilstrækkeligt respons, tab af respons eller var intolerante til en tumor-nekrosefaktor (TNF)-hæmmer eller vedolizumab. Patienterne fik filgotinib 200 mg én gang dagligt (N = 262),

filgotinib 100 mg én gang dagligt (N = 285) eller placebo (N = 142). Ved *baseline* havde 78 % af patienterne en endoskopisk subscore på 3. 85 % havde mislykket mindst 1 tidligere TNF-hæmmer, 52 % havde mislykket vedolizumab og 43 % havde mislykket mindst 1 TNF-hæmmer og vedolizumab. 36 % fik udelukkende orale kortikosteroider, 13 % udelukkende immunmodulatorer, 10 % kortikosteroider og immunmodulatorer og 41 % fik hverken kortikosteroider eller immunmodulatorer.

Det primære endepunkt for UC-1 og UC-2 var andelen af patienter, som fik klinisk bedring ved uge 10. Klinisk bedring blev defineret som Mayo-scores endoskopiske subscore på 0 eller 1 (endoskopisk subscore på 0 defineret som normal eller inaktiv sygdom og subscore på 1 defineret som tilstedeværelse af erytem, nedsat karmønster og ingen skørhed), rektal blødning-subscore på 0 (ingen rektal blødning) og mindst ét point fald i afføringshyppighed-subscore fra *baseline* for at opnå 0 eller 1. Vigtige sekundære effekt endepunkter omfattede Mayo-score remission, endoskopisk remission og histologisk remission ved uge 10.

UC-3 var et 47 ugers vedligeholdelsesstudie med 558 patienter med colitis ulcerosa, som opnåede klinisk respons eller remission ved uge 10 fra filgotinib i UC-1 (N = 320) eller UC-2 (N = 238). Klinisk respons blev defineret som et fald i Mayo-score på ≥ 3 point og ≥ 30 % fald fra *baseline*, med et medfølgende fald i rektal blødning-subscore på ≥ 1 point eller en absolut rektal blødning-subscore på 0 eller 1. Patienterne blev genrandomiseret ved uge 11 til at få deres induktionsdosis filgotinib eller placebo til og med uge 58. Som i UC-1 og UC-2 havde patienterne lov til at bruge stabile doser af orale aminosalicylater eller immunmodulatorer, men kortikosteroid-nedtrapning var påkrævet tre uger efter deltagelse i dette studie. Det primære endepunkt var den andel af patienterne, som opnåede kliniske remission ved uge 58. Vigtige sekundære effektendepunkter var Mayo-score remission, vedvarende klinisk remission, 6 måneders kortikosteroidfri klinisk remission, endoskopisk remission og histologisk remission ved uge 58.

Kliniske resultater

På tværs af UC-1- og UC-2-studierne opnåede en betydelig større andel af patienterne, som fik filgotinib 200 mg, klinisk remission ved uge 10 som sammenlignet med placebo (tabel 6). En betydelig større andel af biologisk-naive patienter (UC-1), som fik filgotinib 200 mg, opnåede Mayo-score remission, endoskopisk remission og histologisk remission ved uge 10 sammenlignet med placebo (tabel 6).

Effekten i gruppen filgotinib 100 mg sammenlignet med placebo var ikke statistisk signifikant ved uge 10 i hverken UC-1 eller UC-2.

Tabel 6: Andel af patienter, der opfyldte effektendepunkterne ved uge 10 i induktionsstudierne UC-1 og UC-2

Endepunkt n (%)	UC-1 Biologisk-naive N = 659			UC-2 Biologisk-erfarne ^a N = 689		
	FIL 200 mg N = 245	Placebo N = 137	Behandlings- forskøl og 95 % CI	FIL 200 mg N = 262	Placebo N = 142	Behandlings- forskøl og 95 % CI
Klinisk remission ^b	64 (26,1 %)	21 (15,3 %)	10,8 % (2,1 %; 19,5 %) p = 0,0157	30 (11,5 %)	6 (4,2 %)	7,2 % (1,6 %; 12,8 %) p = 0,0103
Svigt med både TNF og vedolizumab ^c	-	-	-	8/120 (6,7 %)	1/64 (1,6 %)	-
MCS remission ^d	60 (24,5 %)	17 (12,4 %)	12,1 % (3,8 %; 20,4 %) p = 0,0053	25 (9,5 %)	6 (4,2 %)	5,3 % (-0,1 %; 10,7 %)
Endoskopisk remission ^e	30 (12,2 %)	5 (3,6 %)	8,6 % (2,9 %; 14,3 %) p = 0,0047	9 (3,4 %)	3 (2,1 %)	1,3 % (-2,5 %; 5,1 %)

Endepunkt n (%)	UC-1 Biologisk-naive N = 659			UC-2 Biologisk-erfarne ^a N = 689		
	FIL 200 mg N = 245	Placebo N = 137	Behandlings- forskøl og 95 % CI	FIL 200 mg N = 262	Placebo N = 142	Behandlings- forskøl og 95 % CI
Histologisk remission ^f	86 (35,1 %)	22 (16,1 %)	19,0 % (9,9 %; 28,2 %) p < 0,0001	52 (19,8 %)	12 (8,5 %)	11,4 % (4,2 %; 18,6 %)

CI: Konfidensinterval; FIL: filgotinib; MCS: Mayo-score.

- a Biologisk-erfarne = Patienter, som tidligere udviste et utilstrækkeligt respons, tab af respons eller var intolerante over for en TNF-hæmmer eller vedolizumab.
- b Primære endepunkt. Klinisk remission blev defineret som MCS endoskopisk subscore på 0 eller 1 (endoskopisk subscore på 0 defineret som normal eller inaktiv sygdom og subscore på 1 defineret som tilstedeværelse af erytem, nedsat karmønster og ingen skørhed), rektal blødning-subscore på 0 (ingen rektal blødning) og mindst ét point fald i afføringshyppighed-subscore fra *baseline* til at opnå 0 eller 1.
- c Subgruppeanalyse baseret på patienter med tidligere behandlingssvigt med både en TNF-hæmmer og vedolizumab.
- d MCS remission blev defineret som MCS ≤ 2 uden individuel subscore på > 1.
- e Endoskopisk remission blev defineret som MCS endoskopisk subscore på 0.
- f Histologisk remission blev vurderet med Geboes histologiske scorere og defineret som grad 0 af ≤ 0,3, grad 1 af ≤ 1,1, grad 2a af ≤ 2A,3, grad 2b af 2B,0, grad 3 af 3,0, grad 4 af 4,0 og grad 5 af 5,0.

Andelen af patienterne i UC-1 og UC-2, der opnåede et klinisk respons, var henholdsvis 66,5 % og 53,1 % for patienter, der fik filgotinib 200 mg sammenlignet med henholdsvis 46,7 % og 17,6 % for patienter, der fik placebo ved uge 10.

I vedligeholdelsesstudiet (UC-3) opnåede en betydeligt større andel patienter, som fik filgotinib 200 mg eller filgotinib 100 mg, klinisk remission ved uge 58 sammenlignet med placebo. Andelen af patienter, der opnåede klinisk remission, vises i tabel 7. En betydeligt større andel patienter, der fik filgotinib 200 mg, opnåede Mayo-score remission, vedvarende klinisk remission, 6 måneders kortikosteroidfri klinisk remission, endoskopisk remission og histologisk remission ved uge 58 sammenlignet med placebo.

Vigtige sekundære effektresultater for behandling med filgotinib 100 mg sammenlignet med placebo var ikke statistisk signifikant ved uge 58.

Tabel 7: Andelen af patienter, der opfyldte effektendepunkterne ved uge 58 i vedligeholdelsesstudiet UC-3

Endepunkt n (%)	Induktions-FIL 200 mg		
	FIL 200 mg N = 199	Placebo N = 98	Behandlingsforskøl og 95 % CI
Klinisk remission ^{a b}	74 (37,2 %)	11 (11,2 %)	26,0 % (16,0 %; 35,9 %) p < 0,0001
Biologisk naive	52/107 (48,6 %)	9/54 (16,7 %)	-
Biologisk erfarne	22/92 (23,9 %)	2/44 (4,5 %)	-
MCS remission ^c	69 (34,7 %)	9 (9,2 %)	25,5 % (16,0 %; 35,0 %) p < 0,0001
Vedvarende klinisk remission ^{d b}	36 (18,1 %)	5 (5,1 %)	13,0 % (5,3 %; 20,6 %) p = 0,0024
Biologisk naive	25/107 (23,4 %)	4/54 (7,4 %)	-
Biologisk erfarne	11/92 (12,0 %)	1/44 (2,3 %)	-

Endepunkt n (%)	Induktions-FIL 200 mg		
	FIL 200 mg N = 199	Placebo N = 98	Behandlingsforskel og 95 % CI
6 måneders kortikosteroidfri klinisk remission^{e b}	25/92 (27,2 %)	3/47 (6,4 %)	20,8 % (7,7 %; 33,9 %) p = 0,0055
Biologisk naive	18/43 (41,9 %)	2/22 (9,1 %)	-
Biologisk erfarne	7/49 (14,3 %)	1/25 (4,0 %)	-
Endoskopisk remission^f	31 (15,6 %)	6 (6,1 %)	9,5 % (1,8 %; 17,1 %) p = 0,0157
Histologisk remission^g	76 (38,2 %)	13 (13,3 %)	24,9 % (14,6 %; 35,2 %) p < 0,0001

CI: Konfidensinterval; FIL: filgotinib; MCS: Mayo-score.

- a Primære endepunkt. Klinisk remission blev defineret som MCS endoskopisk subscore på 0 eller 1 (endoskopisk subscore på 0 defineret som normal eller inaktiv sygdom og subscore på 1 defineret som tilstedeværelse af erytem, nedsat karmønster og ingen skørhed), rektal blødning-subscore på 0 (ingen rektal blødning) og mindst ét point fald i afføringshyppighed-subscore fra *baseline* til at opnå 0 eller 1.
- b Subgruppeanalyse baseret på patienter fra deltagelse i UC-1 (biologisk-naive) eller UC-2 (biologisk-erfarne; TNF-hæmmer og/eller vedolizumab).
- c MCS remission blev defineret som MCS ≤ 2 uden individuel subscore på > 1.
- d Vedvarende klinisk remission blev defineret som klinisk remission i både uge 10 og uge 58.
- e 6 måneders kortikosteroidfri klinisk remission blev defineret som klinisk remission i uge 58 hos patienter, der tog kortikosteroider ved UC-3 *baseline*, og som ikke tog kortikosteroider i mindst 6 måneder inden uge 58.
- f Endoskopisk remission blev defineret som MCS endoskopisk subscore på 0.
- g Histologisk remission blev vurderet med Geboes histologiske scorere og defineret som grad 0 af ≤ 0,3, grad 1 af ≤ 1,1, grad 2a af ≤ 2A,3, grad 2b af 2B,0, grad 3 af 3,0, grad 4 af 4,0 og grad 5 af 5,0.

Endoskopisk respons

Endoskopisk respons blev defineret som en endoskopisk subscore på 0 eller 1. Andelen af patienterne i UC-1 og UC-2, der opnåede et endoskopisk respons, var henholdsvis 33,9 % og 17,2 % for patienter, der fik filgotinib 200 mg sammenlignet med henholdsvis 20,4 % og 7,7 % for patienter, der fik placebo, ved uge 10. I UC-3 opnåede 40,7 % af patienterne, der fik filgotinib 200 mg *versus* 15,3 % af patienterne, der fik placebo, endoskopisk respons ved uge 58.

Resultater for sundhedsrelateret livskvalitet (HRQoL)

Patienterne, der fik filgotinib 200 mg rapporterede stigninger (forbedringer) i de samlede og alle fire domænescorer i spørgeskemaet Inflammatorisk tarmsygdom ([IBDQ] tarmsymptomer, systemisk funktion, følelsesmæssig funktion og social funktion) ved uge 10 i UC-1 og UC-2 og ved uge 58 i UC-3.

Langsigtet forlængelsesstudie

Patienter, som ikke opnåede klinisk respons eller remission ved uge 10 i UC-1 eller UC-2, havde mulighed for at få ikke-blindet filgotinib 200 mg i SELECTION LTE-studiet. Efter 12 ugers yderligere behandling med filgotinib 200 mg i SELECTION LTE-studiet var andelen af patienterne fra UC-1 og UC-2, der opnåede delvis Mayo-score remission, henholdsvis 17,1 % (12/70) og 16,7 % (15/90) og delvis Mayo-score respons blev opnået af henholdsvis 65,7 % (46/70) og 62,2 % (56/90). Delvis Mayo-score remission blev defineret som delvis Mayo-score ≤ 1 og delvis Mayo-score respons blev defineret som en reduktion på ≥ 2 i delvis Mayo-score og mindst 30 % reduktion fra induktionsscoren ved *baseline*, med et medfølgende fald på ≥ 1 i rektal blødning-scoren eller en absolut rektal blødning-subscore på 0 eller 1.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med filgotinib i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med behandling af kronisk

idiopatisk arthritis (inklusive reumatoid arthritis, ankyloserende spondylaritis, psoriatisk arthritis og juvenil idiopatisk arthritis) og colitis ulcerosa (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter oral administration blev filgotinib absorberet hurtigt, og dets mediane maksimale plasmakoncentration blev observeret 2–3 timer post-dosis efter flere doser. Mediane maksimale plasmakoncentrationer for dets primære metabolit GS-829845 blev observeret 5 timer post-dosis efter flere doser. Filgotinib og GS-829845 eksponeringer (AUC) og C_{max} var de samme hos raske voksne forsøgspersoner og patienter med reumatoid arthritis og colitis ulcerosa. Filgotinib og GS-829845 eksponeringer (AUC) og C_{max} er dosisproportionelle over det terapeutiske dosisområde. Steady-state koncentrationer af filgotinib opnås i løbet af 2–3 dage med ubetydelig ophobning efter administration en gang dagligt. Steady-state koncentrationer af GS-829845 opnås i løbet af 4 dage med en cirka dobbelt ophobning efter administration af filgotinib en gang dagligt.

Der var ingen klinisk relevante forskelle i eksponeringer, når filgotinib blev administreret med et måltid med højt fedtindhold eller et måltid med lavt fedtindhold sammenlignet med fastende tilstand. Filgotinib kan tages med eller uden mad.

Steady-state eksponeringer for filgotinib og GS-829845 af flere doser er anført i tabel 8.

Tabel 8: Farmakokinetiske parametre for filgotinib og GS-829845 efter oral administration af flere doser af filgotinib 200 mg med eller uden mad hos patientpopulationer

Parameter Gennemsnit (%CV)	Reumatoid arthritis ^a		Colitis ulcerosa ^b	
	Filgotinib ^c	GS-829845 ^d	Filgotinib	GS-829845
C_{max} (µg/ml)	2,15 (48,1)	4,43 (29,3)	2,12 (50,3) ^e	4,02 (30,5) ^e
AUC _{tau} (µg·t/ml)	6,77 (43,7)	83,2 (27,3)	6,15 (28,1) ^f	72,1 (33,9) ^g

CV: variationskoefficient.

a Fra intensive PK-analyser af studierne FINCH 1, FINCH 2 og FINCH 3 hos patienter med reumatoid arthritis, som får 200 mg filgotinib en gang dagligt.

b Fra intensive PK-analyser af studie SELECTION hos patienter med colitis ulcerosa, som får 200 mg filgotinib én gang dagligt.

c N = 37

d N = 33

e N = 13

f N = 12

g N = 11

Fordeling

Filgotinibs og GS-829845s binding til humane plasmaproteiner er lav (hhv. 55–59 % og 39–44 % bundet). Blod-til-plasma forholdet for filgotinib lå fra 0,85 til 1,1, hvilket indikerer, at der ikke er en præferencemæssig fordeling af filgotinib og GS-829845 ind i blodceller. Filgotinib og GS-829845 er substrater for P-gp-transportøren.

Biotransformation

Filgotinib metaboliseres i høj grad med hhv. cirka 9,4 % og 4,5 % af en oralt administreret dosis genindvundet som uændret filgotinib i urin og fæces. Filgotinib metaboliseres primært af CES2 og i mindre grad af CES1. Både CES2 og CES1 danner GS-829845, en aktiv cirkulerende metabolit, der er cirka 10 gange mindre potent end moderstoffet. I et klinisk farmakologistudie stod filgotinib og GS-829845 for størstedelen af radioaktivitet cirkulerende i plasma (hhv. 2,9 % og 92 %). Der blev ikke identificeret nogen andre vigtige metabolitter.

Da både filgotinib og GS-829845 bidrager til virkningen, blev deres eksponeringer kombineret i en enkelt parameter, AUC_{eff} . AUC_{eff} er summen af AUC for filgotinib og GS-829845, korrigeret for deres respektive molekylvægt og potens.

Elimination

Cirka 87 % af den administrerede dosis blev elimineret i urinen som filgotinib og dets metabolitter, mens cirka 15 % af dosen blev elimineret i fæces. GS-829845 stod for hhv. cirka 54 % og 8,9 % af dosis genindvundet i urin og fæces. Den gennemsnitlige terminale halveringstid for filgotinib og GS-829845 var hhv. ca. 7 og 19 timer.

Andre særlige populationer

Vægt, køn, race og alder

Kropsvægt, køn, race og alder havde ingen klinisk relevant virkning på farmakokinetikken (AUC) for filgotinib eller GS-829845.

Ældre

Der var ingen klinisk relevante forskelle gennemsnitlige filgotinib og GS-829845 eksponeringer (AUC og C_{max}) mellem ældre patienter i alderen ≥ 65 år og voksne patienter i alderen < 65 år.

Nedsat nyrefunktion

Farmakokinetikken for filgotinib og GS-829845 var upåvirket hos forsøgspersoner med let nedsat nyrefunktion (CrCl 60 til < 90 ml/min). Stigninger i eksponeringer (AUC) for filgotinib, GS-829845 og kombineret AUC_{eff} (≤ 2 gange), blev observeret hos forsøgspersoner med moderat nedsat nyrefunktion (CrCl 30 til < 60 ml/min). Hos forsøgspersoner med svært nedsat nyrefunktion (CrCl 15 til < 30 ml/min) steg filgotinib-eksponering (AUC) 2,2 gange og GS-829845-eksponeringer steg signifikant med 3,5 gange, hvilket førte til en stigning i AUC_{eff} på 3 gange. Farmakokinetikken for filgotinib er ikke blevet undersøgt hos forsøgspersoner med nyresygdom i slutstadiet (CrCl < 15 ml/min).

Nedsat leverfunktion

Der blev ikke observeret klinisk relevante ændringer i eksponeringer (AUC) for filgotinib og GS-829845 individuelt, eller deres kombinerede eksponering (AUC_{eff}), hos forsøgspersoner med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh B). Farmakokinetikken for filgotinib er ikke blevet undersøgt hos forsøgspersoner med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C).

Filgotinibs virkning på andre lægemidler

Mulige interaktioner mellem filgotinib og samtidigt administrerede lægemidler er anført i tabel 9 nedenfor (øgning er angivet som “↑”, fald som “↓” og ingen ændring som “↔”; grænserne for ingen virkning er 70–143 % medmindre andet er angivet).

Tabel 9: Interaktionsstudier med filgotinib¹

Lægemiddel efter terapeutisk område/mulig interaktionsmekanisme	Virkninger på lægemiddelniveauer. Gennemsnitlig procentændring i AUC, C _{max}	Anbefaling angående samtidig administration med filgotinib
ANTIINFEKTIONSMIDLER		
Antimykobakterielle lægemidler		
Rifampicin (600 mg en gang dagligt) ² (P-gp-induktion)	Filgotinib: AUC: ↓ 27 % C _{max} : ↓ 26 % GS-829845: AUC: ↓ 38 % C _{max} : ↓ 19 % AUC _{eff} ⁶ : ↓ 33 %	Dosisjustering er ikke nødvendig ved samtidig administration.
Antimykotika		
Itraconazol (200 mg enkelt dosis) ³ (P-gp-hæmmer)	Filgotinib: AUC: ↑ 45 % C _{max} : ↑ 64 % GS-829845: AUC: ↔ C _{max} : ↔ AUC _{eff} : ↑ 21 %	Dosisjustering er ikke nødvendig ved samtidig administration.
MAVESYREREDUCERENDE LÆGEMIDLER		
Famotidin (40 mg to gange dagligt) ² (Øger gastrisk pH-værdi)	Filgotinib: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-829845: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Dosisjustering er ikke nødvendig ved samtidig administration.
Omeprazol (40 mg en gang dagligt) ² (Øger gastrisk pH-værdi)	Filgotinib: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 27 % GS-829845: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Dosisjustering er ikke nødvendig ved samtidig administration.
HMG-CoA REDUKTASE HÆMMERE		
Atorvastatin (40 mg enkelt dosis) ⁴ (Hæmmer af CYP3A4/OATP/BCRP)	Atorvastatin: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 18 % 2-hydroxy-atorvastatin: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Dosisjustering er ikke nødvendig ved samtidig administration.
Pravastatin (40 mg enkelt dosis) ⁴ (Hæmmer af OATP)	Pravastatin: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25 %	Dosisjustering er ikke nødvendig ved samtidig administration.
Rosuvastatin (10 mg enkelt dosis) ⁴ (Hæmmer af OATP og BCRP)	Rosuvastatin: AUC: ↑ 42 % C _{max} : ↑ 68 %	Dosisjustering er ikke nødvendig ved samtidig administration.
ORALE ANTIDIABETIKA		
Metformin (850 mg enkelt dosis) ⁴ (Hæmmer af OCT2, MATE1 og MATE-2K)	Metformin: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Dosisjustering er ikke nødvendig ved samtidig administration.

Lægemiddel efter terapeutisk område/mulig interaktionsmekanisme	Virkninger på lægemiddelniveauer. Gennemsnitlig procentændring i AUC, C _{max}	Anbefaling angående samtidig administration med filgotinib
ORALE ANTIKONCEPTIVA		
Ethinylestradiol (0,03 mg enkelt dosis)/Levonorgestrel (0,15 mg enkelt dosis) ⁴	Ethinylestradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Levonorgestrel: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Dosisjustering er ikke nødvendig ved samtidig administration.
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Midazolam (2 mg enkelt dosis) ^{4,5} (Hæmmer af CYP3A4)	Midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔ 1'OH-midazolam: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Dosisjustering er ikke nødvendig ved samtidig administration.

GS-829845: filgotinibs primære metabolit.

- 1 Alle interaktionsstudier blev udført hos raske frivillige.
- 2 Studie udført med filgotinib 200 mg enkelt dosis.
- 3 Studie udført med filgotinib 100 mg enkelt dosis.
- 4 Studie udført med filgotinib 200 mg en gang dagligt.
- 5 Bioækvivalensgrænser er 80–125 % for midazolam og 1'OH-midazolam.
- 6 Da både filgotinib og GS-829845 bidrager til virkningen, blev deres eksponeringer kombineret i en enkelt parameter, AUC_{eff}. AUC_{eff} er den kombinerede AUC for filgotinib og GS-829845, justeret for deres respektive molekylvægt og potens.

Filgotinibs potentiale for at indvirke på andre lægemidler

In vitro data indikerer, at filgotinib og GS-829845 ikke hæmmer aktiviteten af følgende: CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 og UGT2B7 ved klinisk relevante koncentrationer. Potentialet for at filgotinib inducerer CYP2B6 konstitutiv androstan-receptor (CAR)-medieret metabolisme *in vivo* kendes ikke. Der kan ikke drages nogen konklusion fra *in vitro*-dataene med hensyn til filgotinibs potentiale til at hæmme eller inducere CYP1A2. *In vivo*-data viste ingen hæmning eller induktion af CYP3A4 -medieret metabolisme.

In vitro-studier indikerer, at filgotinib og GS-829845 ikke er hæmmere af P-gp, BCRP, OCT1, BSEP, OAT1, OAT3 eller OAT4 ved klinisk relevante koncentrationer.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi.

Filgotinibs karcinogene potentiale blev evalueret i et 6-måneders rasH2 transgenetisk forsøg i mus og et 2-årigt forsøg i rotter. Filgotinib var ikke karcinogent hos mus ved op til 150 mg/kg/dag, som resulterede i eksponeringer på cirka 25 og 12 gange eksponeringerne hos mennesker ved doserne hhv. 100 mg og 200 mg en gang dagligt. I det 2-årige forsøg med rotter resulterede filgotinibbehandling i en stigning i forekomsten og fald i latenstid for godartede Leydig-cellesvulster ved den højeste dosis på 45 mg/kg/dag (eksponeringer cirka 4,2 gange eksponeringer for mennesker ved en dosis på 200 mg en gang dagligt). Den kliniske relevans af dette fund er lav.

Filgotinib var ikke mutagent eller clastogent i den *in vitro* bakterielle revers mutation test (AMES test), *in vitro*-analyse af kromosomafvigelse og *in vivo*-analyse af mikronukleus hos rotter.

Uønskede fund i form af degeneration/nekrose af forstandsemaljeceller blev observeret hos rotter ved eksponeringer 21 til 28 gange den kliniske eksponering ved 200 mg filgotinibdosis, med eksponeringsmarginer ved *no-observed-adverse-effect-level* (NOAEL), der spænder fra 3,5 til 8 gange. Relevansen af disse dentale fund for mennesker anses for at være lav, da emaljeceller hos rotter, i

modsatning til hos voksne patienter, i voksenlivet fortsætter med at understøtte livslang, kontinuerlig fortandsvækst.

Der blev observeret nedsat spermatogenese og histopatologiske virkninger på hanlige kønsorganer (testes og epididymis) med filgotinib hos rotter og hunde. Ved NOAEL'er hos hunde (den mest sensitive dyreart) er eksponeringsmarginen 2,7-gange dosis på 200 mg en gang dagligt hos mennesker. Sværhedsgraden af de histologiske virkninger var dosisafhængig. Spermatogene og histopatologiske virkninger var ikke fuldt ud reversible ved eksponeringsmarginer på cirka 7 til 9 gange eksponeringen ved en dosis på 200 mg en gang dagligt hos mennesker.

Embryo-føtale udviklingsstudier hos rotter og kaniner påviste embryoletalitet og teratogenicitet ved eksponeringer sammenlignelige med doser på 200 mg filgotinib en gang dagligt hos mennesker. Der blev observeret viscerale og skeletale misdannelser og/eller variationer ved alle dosisniveauer af filgotinib.

Filgotinib blev administreret til drægtige rotter ved doser på 25, 50 og 100 mg/kg/dag. Dosisrelaterede stigninger i forekomsten af intern hydrocephalus, dilaterede urinledere og multiple vertebrale anomalier blev observeret ved alle dosisniveauer. Ved 100 mg/kg/dag blev der observeret et øget antal tidlige og sene resorptioner sammen med et reduceret antal levedygtige fostre. Desuden var føtal kropsvægt reduceret.

Hos kaniner medførte filgotinib viscerale misdannelser hovedsageligt i lungerne og det kardiovaskulære system ved et dosisniveau på 60 mg/kg/dag. Filgotinib medførte skeletmisdannelser, der påvirkede området omkring rygsøjlen ved dosisniveauer på 25 og 60 mg/kg/dag, hovedsageligt i ryghvirvler, ribben og sternebra. Sammenvokset sternebra forekom også ved 10 mg/kg/dag filgotinib. Der blev påvist forsinket skeletal ossifikation ved 60 mg/kg/dag.

Der blev ikke observeret nogen bivirkninger vedrørende præ-/postnatal udvikling hos rotter i et præ- og postnatalt udviklingsstudie af filgotinib og GS-829845. Filgotinib og GS-829845 blev detekteret hos diende rotteunger efter administration af filgotinib til diegivende hunrotter fra gestationsdag 6 til og med 10 dage efter fødsel ved dosisniveauer på 2, 5 og 15 mg/kg/dag, sandsynligvis på grund af forekomsten af filgotinib i mælk. Ved den højeste testede dosis var maternel systemisk eksponering (AUC) for filgotinib hos rotter cirka 2 gange eksponeringen hos mennesker ved en dosis på 200 mg en gang dagligt. Eksponeringer hos diende unger var mindre end 6 % end den materielle eksponering på dag 10 efter fødslen. På grund af dyrenes lave eksponering blev det præ-/postnatale udviklingsstudie anset som inkonklusivt.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Tabletterne

Mikrokrystallinsk cellulose
Lactosemonohydrat
Prægelatiniseret stivelse
Kolloid siliciumdioxid
Fumarsyre
Magnesiumstearat

Filmovertræk

Polyvinylalkohol
Titandioxid (E171)
Macrogol
Talcum
Jernoxid, gul (E172)
Jernoxid, rød (E172)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

4 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt. Hold beholderen tæt tillukket.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hvide beholdere af højdensitet polyethylen (HDPE), lukket med et børnesikret polypropylen (PP) skrue-låg foret med induktionsfarseglet aluminiumsfolie. Hver beholder indeholder enten en kapsel eller pose med silicagel tørremiddel og polyesterrulle.

Følgende pakningsstørrelser er tilgængelige: yderkartoner indeholdende 1 beholder med 30 filmovertrukne tabletter og yderkartoner indeholdende 90 (3 beholdere med 30) filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Galapagos NV
Generaal De Wittelaan L11 A3
2800 Mechelen
Belgien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Jyseleca 100 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/20/1480/001
EU/1/20/1480/002

Jyseleca 200 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/20/1480/003
EU/1/20/1480/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 24 september 2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN
TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Galapagos NV
Generaal De Wittelaan L11 A3
2800 Mechelen
Belgien

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD liste), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringsystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.
- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Inden lancering af Jyseleca i hver medlemsstat skal indehaveren af markedsføringstilladelsen være enig om indholdet og formatet af uddannelsesprogrammet, herunder kommunikationsmedier, distributionsmetoder og alle andre aspekter ved programmet, med de nationale kompetente myndigheder.

Formålet med programmet er at øge sundhedspersoners og patienters kendskab til risikoen for alvorlige og opportunistiske infektioner, fostermisdannelser (graviditetsrisiko), venøse tromboembolier (VTE'er) samt alvorlige kardiovaskulære hændelser (MACE), maligniteter, herunder non-melanom hudkræft (NMSC), og håndteringen af disse risici.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal i hver medlemsstat, hvor Jyseleca markedsføres, sikre, at alle sundhedspersoner og alle patienter/omsorgspersoner, som forventes at ordinere, administrere eller anvende Jyseleca, har adgang til/får det følgende uddannelsesmateriale:

Sundhedspersonernes uddannelsesmateriale skal indeholde:

- Produktresumé
- Vejledning til sundhedspersoner
- Patientkort (PAC)

Vejledningen til sundhedspersoner skal indeholde de følgende hovedelementer:

- Generel introduktion om, at vejledningen til sundhedspersoner indeholder vigtige oplysninger til at hjælpe ved drøftelser med patienter, når filgotinib ordineres. Vejledningen informerer også om tiltag, der kan nedsætte en patients risiko for vigtige sikkerhedsaspekter ved filgotinib.
- Formulering til sundhedspersoner til information af patienterne om vigtigheden ved PAC.
- Risiko for alvorlige og opportunistiske infektioner, herunder tuberkulose (TB) og helvedesild
 - Information om risikoen for infektioner under behandlingen med filgotinib.
 - Oplysninger om håndteringen af risikoen for infektioner med foreslåede kliniske foranstaltninger, dvs. hvilke kontraindikationer, der skal overvejes inden påbegyndelse af filgotinib, screening for TB, helvedesild, viral hepatitis samt skridt, der skal tages i tilfælde af en infektion.
 - Information om undgåelse af levende, svækkede vacciner lige inden eller under behandlingen med filgotinib.
 - Information om relevante anvisninger til patienterne om at søge akut lægehjælp, hvis de udvikler nogle af tegnene, der tyder på infektion.
- Risiko for fosterletalitet og teratogenicitet
 - Information om risikoen for teratogenicitet under behandlingen med filgotinib.
 - Oplysninger om påkrævede tiltag for at mindske risikoen for eksponering af fødedygtige kvinder under graviditet baseret på følgende: filgotinib er kontraindiceret under graviditet, fødedygtige kvinder skal tilskyndes at anvende effektiv kontraception under behandling og i mindst 1 uge efter at behandlingen med filgotinib er stoppet, at rådgive patienterne om omgående at underrette deres sundhedsperson, hvis de mener, de kunne være gravide, eller hvis en graviditet er bekræftet, sundhedspersoner skal aktivt drøfte alle nuværende og fremtidige graviditetsplaner med patienterne.
 - Formulering til rådgivning af patienter, som ammer eller har til hensigt at amme, om at filgotinib ikke må anvendes.
- Risiko for venøs tromboembolisme (VTE)
 - Vejledning om anvendelse af filgotinib hos patienter med risikofaktorer for VTE.
 - Information om risikoen for VTE ved behandling med filgotinib.
 - Oplysninger om håndtering af risikoen for VTE med foreslåede kliniske foranstaltninger, dvs. seponering af behandling med filgotinib i tilfælde af klinisk forekomst af VTE, regelmæssig reevaluering af patienternes risiko for VTE'er.
- Indikation og doseringserklæringer er angivet for at fremhæve, til hvem filgotinib skal anvendes.
- Risiko for alvorlige kardiovaskulære hændelser (MACE)
 - Vejledning om anvendelse af filgotinib hos patienter med risikofaktorer for MACE.
 - Information om risikoen for MACE ved behandling med filgotinib.
 - Hos patienter med en høj risiko for MACE må filgotinib kun anvendes, hvis der ikke er egnede behandlingsalternativer, med eksempler på hvem, der kan være i gruppen med høj risiko.
 - Information om risikoen for en øgning i lipidparametre, herunder dosisafhængige stigninger i totalcholesterol og lipoprotein med høj densitet.
- Risiko for maligniteter (herunder non-melanom hudkræft (NMSC))
 - Hos patienter med høj risiko for malignitet må filgotinib kun anvendes, hvis der ikke er egnede behandlingsalternativer, med eksempler på hvem, der kan være i gruppen med høj risiko
 - Påmindelse om at der er behov for, at patienterne får regelmæssige hudundersøgelser.

- Ordination til ældre (65 år og derover)
 - Information om behandling med filgotinib hos patienter i alderen 65 år og derover
 - Vejledning om filgotinibdosis, der skal anvendes hos patienter med reumatoid arthritis i alderen 65 år og derover
 - Sprog til at fremhæve risiciene hos disse patienter
- Anvisninger i hvordan man får adgang til digitale informationer til sundhedspersoner
- Anvisninger om hvor bivirkninger skal indberettes

Patientinformationsmaterialet skal indeholde:

- Indlægsseddel
- Patientkort (PAC)

Patientkortet skal indeholde følgende nøglebeskeder:

- Kontaktoplysninger på lægen, der ordinerede filgotinib
- Formulering om, at patienten altid skal have patientkortet med sig og anvisninger i at videregive det til sundhedspersoner, der er involveret i deres behandling (dvs. læger, der ikke ordinerer filgotinib, skadestuepersonale osv.)
- Information om tegn og symptomer på dyb venetrombose eller lungeemboli, som er vigtig for patienten at være opmærksom på, så der kan søges lægehjælp
- Information om tegn og symptomer på alvorlige og opportunistiske infektioner, herunder helvedesild, som er vigtig for patienten at være opmærksom på, så der kan søges lægehjælp
 - Information til at informere patienter og deres sundhedspersoner om risikoen ved vacciner med levende vacciner under behandling med filgotinib.
- Information om graviditet, antikonception og amning
 - Tydelig besked om at filgotinib ikke må anvendes under graviditet
 - Vejledning til patienter om at bruge effektiv antikonception, mens de tager filgotinib og i mindst 1 uge efter ophør af filgotinibbehandling.
 - Information om at filgotinib ikke må anvendes, mens der ammes
- Information om overvågning af kolesterolniveauer under behandling.
- Risiko for hjertesygdom:
 - Beskriv tegn/symptomer på hjertesygdom, som patienten skal være opmærksom på, så de kan søge hjælp fra en sundhedsperson.
- Påmindelse om risikoen for kræft. Med hensyn til hudkræft påmindelse om at fortælle deres læge, hvis de bemærker nogen ny hudvækst.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

MÆRKNING PÅ KARTON TIL 100 MG FILMOVERTRUKNE TABLETTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Jyseleca 100 mg filmovertrukne tabletter
filgotinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 100 mg filgotinib (som maleat).

3 LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSER)

30 filmovertrukne tabletter

90 (3 beholdere med 30) filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

QR-kode indsættes

www.jyseleca.eu

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Tørremidlet må ikke sluges.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt. **Hold beholderen tæt tillukket.**

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Galapagos NV
Gen. De Wittelaan L11 A3
2800 Mechelen
Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1480/001 30 filmovertrukne tabletter
EU/1/20/1480/002 90 (3 beholdere med 30) filmovertrukne tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Jyseleca 100 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

MÆRKNING PÅ BEHOLDER TIL 100 MG FILMOVERTRUKNE TABLETTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Jyseleca 100 mg filmovertrukne tabletter
filgotinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 100 mg filgotinib (som maleat).

3 LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSER)

30 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Tørremidlet må ikke sluges.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt. **Hold beholderen tæt tillukket.**

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Galapagos NV
Gen. De Wittelaan L11 A3
2800 Mechelen
Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1480/001 30 filmovertrukne tabletter
EU/1/20/1480/002 90 (3 beholdere med 30) filmovertrukne tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

MÆRKNING PÅ KARTON FOR 200 MG FILMOVERTRUKNE TABLETTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Jyseleca 200 mg filmovertrukne tabletter
filgotinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 200 mg filgotinib (som maleat).

3 LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSER)

30 filmovertrukne tabletter

90 (3 beholdere med 30) filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

QR-kode indsættes

www.jyseleca.eu

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Tørremidlet må ikke sluges.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt. **Hold beholderen tæt tillukket.**

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Galapagos NV
Gen. De Wittelaan L11 A3
2800 Mechelen
Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1480/003 30 filmovertrukne tabletter
EU/1/20/1480/004 90 (3 beholdere med 30) filmovertrukne tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Jyseleca 200 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

MÆRKNING PÅ BEHOLDER TIL 200 MG FILMOVERTRUKNE TABLETTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Jyseleca 200 mg filmovertrukne tabletter
filgotinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 200 mg filgotinib (som maleat).

3 LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSER)

30 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Tørremidlet må ikke sluges.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt. **Hold beholderen tæt tillukket.**

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Galapagos NV
Gen. De Wittelaan L11 A3
2800 Mechelen
Belgien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1480/003 30 filmovertrukne tabletter
EU/1/20/1480/004 90 (3 beholdere med 30) filmovertrukne tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Jyseleca 100 mg filmovertrukne tabletter
Jyseleca 200 mg filmovertrukne tabletter
filgotinib

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4 angående, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Jyseleca
3. Sådan skal du tage Jyseleca
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

1. Virkning og anvendelse

Jyseleca indeholder det aktive stof filgotinib. Det tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes Janus kinase-hæmmere, som hjælper med at reducere inflammation.

Reumatoid arthritis

Jyseleca anvendes til at behandle voksne med reumatoid arthritis, en inflammationssygdom i leddene. Det kan anvendes, hvis tidligere behandling ikke virkede godt nok, eller ikke var tolereret. Jyseleca kan anvendes alene eller sammen med et andet lægemiddel mod arthritis, methotrexat.

Jyseleca reducerer inflammation i kroppen. Det hjælper med at reducere smerter, træthed, stivhed og hævelse i leddene, og det forsinker skader på leddenes knogler og brusk. Disse virkninger kan hjælpe dig med at udføre dine normale daglige aktiviteter og forbedre din livskvalitet.

Colitis ulcerosa

Jyseleca anvendes til at behandle voksne med colitis ulcerosa, en inflammationssygdom i tarmen. Det kan anvendes, hvis du ikke reagerede godt nok på eller ikke kunne tåle den tidligere behandling. Det hjælper med at mindske tegn og symptomer på colitis ulcerosa og mindske dit behov for steroider.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Jyseleca

Tag ikke Jyseleca

- **hvis du er allergisk** over for filgotinib eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- **hvis du har aktiv tuberkulose (TB).**

- **hvis du har en aktiv alvorlig infektion** (se afsnittet “Advarsler og forsigtighedsregler”).
- **hvis du er gravid**, eller har mistanke om, at du er gravid.

→ Hvis noget af dette gælder for dig, **må du ikke tage Jyseleca, og du skal straks informere din læge.**

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Jyseleca:

- **hvis du har en infektion**, eller hvis du tit får infektioner. Fortæl det altid til lægen, hvis du får symptomer såsom feber, sår, føler dig mere træt end normalt eller tandproblemer, da de kan være tegn på infektion. Jyseleca kan reducere kroppens evne til at bekæmpe infektioner og kan gøre en eksisterende infektion værre eller øge risikoen for at få en ny infektion. Hvis du har diabetes eller er 65 år eller derover, kan du have en øget risiko for at få infektioner.
- **hvis du nogensinde har haft tuberkulose (TB)**, eller er kommet i kontakt med nogen med TB. Det kan være nødvendigt at blive undersøgt for tuberkulose, inden og under behandling med Jyseleca.
- **hvis du har haft en herpes zoster infektion (helvedesild)** tidligere. Jyseleca kan få det til at vende tilbage. Fortæl det til lægen, hvis du får et smertefuldt hududslæt med blærer i løbet af behandling med Jyseleca, da disse kan være tegn på helvedesild.
- **hvis du nogensinde har haft hepatitis-B eller C.**
- **hvis du har eller har haft kræft, ryger eller tidligere har røget**, vil din læge drøfte med dig, om Jyseleca er egnet til dig..
- **Der er blevet observeret non-melanom hudkræft hos patienter, som tager Jyseleca.** Din læge kan anbefale, at du får regelmæssige hudundersøgelser, mens du tager Jyseleca. Hvis en ny hudlæsion forekommer under eller efter behandlingen, eller hvis nuværende læsioner ændrer udseende, skal du tale med lægen.
- **hvis du for nylig er blevet vaccineret**, eller skal have en vaccination. Visse typer vacciner (levende vacciner) anbefales ikke, mens der bruges Jyseleca. Tal med lægen eller apotekspersonalet, før du begynder at tage Jyseleca. De vil muligvis sikre sig, at du er opdateret med hensyn til vaccinationer.
- **hvis du har eller har haft hjerteproblemer**, vil lægen drøfte med dig, om Jyseleca er egnet til dig.
- **hvis du tidligere har haft blodpropper** i venerne i dine ben (dyb venetrombose) eller lunger (lungeembolisme) eller har en øget risiko for at udvikle det (f.eks. hvis du for nylig har fået en større operation, hvis du bruger hormonprævention/hormonsubstitutionsterapi, hvis der findes en koagulationsdefekt hos dig eller dine nære slægtninge. Din læge vil drøfte med dig, om Jyseleca er egnet til dig. Fortæl det til lægen, hvis du får pludselig åndenød eller besvær med at trække vejret, brystsmertesmerter eller smerter i den øvre del af ryggen, hævet ben eller arm, smerter eller ømhed i benet, eller hvis benet eller armen bliver rød(t) eller misfarvet, da disse kan være tegn på blodpropper i venerne.

Ældre

Patienter i alderen 65 år og derover kan have en øget risiko for infektioner, hjerteanfald og nogle former for kræft. Din læge kan beslutte, at Jyseleca ikke er egnet til dig.

Børn og unge

Dette lægemiddel må ikke gives til børn og unge under 18 år, da det ikke er undersøgt i denne aldersgruppe.

Brug af andre lægemidler sammen med Jyseleca

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler en eller planlægger at tage andre lægemidler, især hvis du tager lægemidler, der påvirker dit immunsystem (såsom ciclosporin eller tacrolimus).

Det er også meget vigtigt at tale med lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager noget af de følgende:

- lægemidler til at behandle hjertesvigt, hjertesygdom eller forhøjet blodtryk (såsom diltiazem eller carvedilol)
- lægemidlet fenofibrat (anvendt til at behandle forhøjet kolesterol)

Graviditet, prævention og amning

Graviditet

Jyseleca må ikke anvendes under graviditet. Hvis du er gravid, eller har mistanke om, at du er gravid eller planlægger at blive gravid, må du ikke tage dette lægemiddel. Spørg lægen til råds, før du tager Jyseleca.

Prævention

Du skal undgå at blive gravid, mens du tager Jyseleca. Du skal anvende sikker prævention, mens du tager Jyseleca, og i mindst 1 uge efter du tager din sidste dosis Jyseleca. Hvis du bliver gravid, mens du tager Jyseleca, skal du stoppe med at tage tabletterne og straks informere din læge.

Amning

Du må ikke amme, mens du tager Jyseleca. Det vides ikke, om det aktive stof passerer ind i modermælk.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Jyseleca kan forårsage svimmelhed. Hvis du føler dig svimmel, mens du tager Jyseleca, må du ikke føre motorkøretøj eller anvende nogen redskaber eller maskiner.

Jyseleca indeholder lactose

Hver Jyseleca 100 mg filmovertrukket tablet indeholder 76 mg lactose, og hver Jyseleca 200 mg filmovertrukket tablet indeholder 152 mg lactose. Hvis lægen har fortalt dig, at du er intolerant over for bestemte sukkerarter, skal du kontakte lægen, før du tager dette lægemiddel.

3. Sådan skal du tage Jyseleca

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis er en 200 mg eller 100 mg tablet en gang dagligt.

Hvis du er i alderen 65 år eller derover og har reumatoid arthritis eller hvis du har nyreproblemer, kan din læge anbefale en dosis på en 100 mg tablet en gang dagligt. Jyseleca anbefales ikke til dig, hvis du er over 75 år og har colitis ulcerosa. Tal med din læge, hvis du har alvorlige leverproblemer, da Jyseleca ikke anbefales til dig.

Slug tabletten med et glas vand. Tabletten må ikke deles, knuses eller tygges før den sluges, da det kan ændre hvor meget lægemiddel der bliver optaget i kroppen. Jyseleca kan tages med mad eller mellem måltider. Tørremidlet må ikke sluges.

Tag Jyseleca på samme tid hver dag. Det vil hjælpe dig med at huske at tage tabletterne.

Din læge kan stoppe behandlingen midlertidigt eller permanent, hvis blodprøver viser et lavt antal hvide eller røde blodceller.

Hvis du har taget for meget Jyseleca

Hvis du har taget flere tabletter, end du skulle, skal du straks fortælle det til lægen.

Hvis du har glemt at tage Jyseleca

- Hvis du glemmer en dosis, skal du tage den så snart, du kommer i tanke om det.
- Hvis du har gået et helt døgn (24 timer) uden at tage en dosis, skal du blot springe den glemte dosis over og tage en enkelt dosis på det sædvanlige tidspunkt.
- Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte tablet.

Hvis du holder op med at tage Jyseleca

Hvis du holder op med at tage Jyseleca, skal du fortælle det til lægen med det samme.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Kontakt lægen eller søg lægehjælp med det samme, hvis du får tegn på en alvorlig infektion såsom:

- feber og symptomer på urinvejsinfektion (hyppigere vandladninger end normalt, smerter eller ubehag ved vandladning eller rygsmerter). Urinvejsinfektioner er almindelige (kan berøre op til 1 ud af 10 personer) og nogle af dem kan være alvorlige.
- lungeinfektion (lungebetændelse): symptomer kan omfatte vedvarende hoste, feber, åndenød og træthed. Dette er ikke almindeligt (kan berøre op til 1 ud af 100 personer).
- helvedesild: symptomer kan omfatte et smertefuldt hududslæt med blærer. Dette er ikke almindeligt (kan berøre op til 1 ud af 100 personer).
- Blodinfektion (sepsis): ikke almindelig (kan berøre op til 1 ud af 100 personer).

Andre bivirkninger

Kontakt lægen, hvis du bemærker nogen af følgende bivirkninger:

Almindelig

(kan berøre op til 1 ud af 10 personer)

- hals- og næseinfektioner
- svimmelhed
- kvalme

Blodprøver kan vise:

- et lavt antal hvide blodlegemer (lymfocytter).

Ikke almindelig

(kan berøre op til 1 ud af 100 personer)

Blodprøver kan vise:

- et lavt antal hvide blodlegemer (neutrofiler)
- en stigning i et muskelenzym kaldet kreatininfosfokinase
- en stigning i blodfedtindholdet (kolesterol).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til [Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Tag ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og beholderen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt. Hold beholderen tæt tillukket. Tag ikke lægemidlet, hvis du bemærker, at forseglingen over beholderens åbning er brudt eller mangler.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Jyseleca indeholder:

- Aktivt stof: filgotinib. Hver filmovertrukket tablet indeholder 100 eller 200 mg filgotinib (som filgotinibmaleat).
- Øvrige indholdsstoffer:
Tabletterne: mikrokrystallinsk cellulose, lactosemonohydrat, prægelatiniseret stivelse, kolloid siliciumdioxid, fumarsyre, magnesiumstearat
Filmovertræk: polyvinylalkohol, titandioxid (E171), macrogol, talcum, gul jernoxid (E172), rød jernoxid (E172)

Udseende og pakningsstørrelser

Jyseleca 100 mg filmovertrukne tabletter er beige, 12 mm × 7 mm store, kapselformede med "G" på den ene side og "100" på den anden side.

Jyseleca 200 mg filmovertrukne tabletter er beige, 17 mm × 8 mm store, kapselformede med "G" på den ene side og "200" på den anden side.

Jyseleca 100 mg og 200 mg fås i beholdere med 30 tabletter og i pakker med 3 beholdere, hver med 30 tabletter. Hver beholder indeholder et tørremiddel af silicagel, der skal forblive i beholderen for at beskytte tabletterne. Tørremidlet af silicagel er indeholdt i et/en separat pose eller kapsel og må ikke sluges.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Galapagos NV
Gen. De Wittelaan L11 A3
2800 Mechelen
Belgien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien
Galapagos Biopharma Belgium BV
Tél/Tel: 00800 7878 1345

Lietuva
Oy Swedish Orphan Biovitrum Ab
Tel: +358 201 558 840

България
Swedish Orphan Biovitrum s.r.o.
Тел.: +359 2 437 4997

Luxembourg/Luxemburg
Galapagos Biopharma Belgium BV
Tél/Tel: 00800 7878 1345

Česká republika

Swedish Orphan Biovitrum s.r.o.
Tel: + 420 296 183 236

Danmark

Galapagos Biopharma Denmark ApS
Tlf: 00800 7878 1345

Deutschland

Galapagos Biopharma Germany GmbH
Tel: 00800 7878 1345

Eesti

Oy Swedish Orphan Biovitrum Ab
Tel: +358 201 558 840

Ελλάδα

Sobi Single Member IKE
Τηλ: +30 210 700 81 00

España

Galapagos Biopharma Spain, SLU.
Tel: 00800 7878 1345

France

Galapagos SASU
Tél: 00800 7878 1345

Hrvatska

Swedish Orphan Biovitrum s.r.o.
Tel: +385 1 79 00 196

Ireland

Galapagos Biopharma Ireland Ltd
Tel: 00800 7878 1345

Ísland

Galapagos Biopharma Denmark ApS
Sími: T: 00800 7878 1345

Italia

Galapagos Biopharma Italy S.r.l.
Tel: 00800 7878 1345

Κύπρος

Sobi Single Member IKE
Τηλ: +30 210 700 81 00

Latvija

Oy Swedish Orphan Biovitrum Ab
Tel: +358 201 558 840

Magyarország

Swedish Orphan Biovitrum s.r.o.
Magyarországi fióktelepe
Tel.: +36 1 998 9947

Malta

Sobi Single Member IKE
Tel: +30 210 700 81 00

Nederland

Galapagos Biopharma Netherlands B.V.
Tel: 00800 7878 1345

Norge

Galapagos Biopharma Norway AS
Tlf: 00800 7878 1345

Österreich

Galapagos Biopharma Austria GmbH
Tel: 00800 7878 1345

Polska

Swedish Orphan Biovitrum Sp.z o.o., Oddział w
Polsce
Tel.: +48 22 206 98 63

Portugal

Swedish Orphan Biovitrum S.L.
Tel: +34 913913580

România

Swedish Orphan Biovitrum
Tel: +40 31 229 51 96

Slovenija

Swedish Orphan Biovitrum Podružnica v Sloveniji
Tel: +386 1 828 0538

Slovenská republika

Swedish Orphan Biovitrum o.z.
Tel: +421 2 3211 1540

Suomi/Finland

Galapagos Biopharma Finland Oy
Puh/Tel: 00800 7878 1345

Sverige

Galapagos Biopharma Sweden AB
Tel: 00800 7878 1345

United Kingdom (Northern Ireland)

Galapagos Biotech Limited
Tel: 0800 072 7878

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

QR-kode indsættes
www.jyseleca.eu